

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-10827

(43)公開日 平成7年(1995)1月13日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 311/21		7419-4H		
A 6 1 K 31/18	A C N	9454-4C		
	A D P	9454-4C		
31/335		9454-4C		
31/34		9454-4C		

審査請求 有 請求項の数11 O L (全 54 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-15323	(71)出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22)出願日	平成6年(1994)2月9日	(72)発明者	マイケル・エイチ・フィツシャー アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 08551、リンゴーズ、オールド・ヨーク・ ロード・80
(31)優先権主張番号	0 1 5 6 8 9	(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)
(32)優先日	1993年2月9日		最終頁に続く
(33)優先権主張国	米国 (US)		
(31)優先権主張番号	1 6 8 1 0 5		
(32)優先日	1993年12月15日		
(33)優先権主張国	米国 (US)		

(54)【発明の名称】 糖尿病及び肥満の治療のための選択的 β_3 作働薬としての置換フェニルスルホンアミド

(57)【要約】

【目的】 選択的 β_3 アドレナリン受容体作働薬であつて、 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体活性が小さい置換フェニルスルホンアミドの提供。

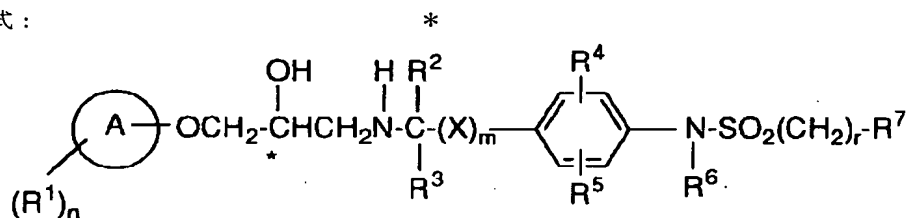
【構成】 代表例：N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；本化合物はアミノアルキルフェニルスルホンアミドを適切な置換アルキルエポキシドとカップリングさせて調製する。

【効果】 細胞中での脂肪分解及びエネルギー消費を低減し、I I型糖尿病及び肥満症の治療に際して強い活性を有する。さらにトリグリセリドレベル及びコレステロールレベルを下げ、又は高密度リポタンパク質レベルを上げ、あるいは腸運動性を低減する。さらに、本化合物は神経原性炎症を低減するために、あるいは抗鬱病薬として用い得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式：

* 【化 1】



(式中、 n は0~7であり； m は0又は1であり； r は0~3であり； A はフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり； R^1 はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 NR^8R^8 、 SR^8 、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、 SO_2R^9 、 $NHCOR^9$ 、 COR^9 、 $NR^8SO_2R^8$ 、 $NR^8CO_2R^8$ 、又はヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 NR^8R^8 、 SR^8 、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、 NR^8COR^9 、 COR^9 、 SO_2R^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NR^8CO_2R^8$ により置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^1 は酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり； R^2 及び R^3 は別々に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、あるいは1~3個のヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又はハロゲンにより置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； X は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-CH_2O-$ であり； R^4 及び R^5 は別々に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 NHR^8 、 OR^8 、 SO_2R^9 又は $NHSO_2R^9$ であり； R^6 は水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は $B-(R^1)$ であり； B はフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり； R^8 は水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1~3

※個のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシにより任意に置換されるフェニル、あるいは1～3個のヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は1～3個のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシにより任意に置換されるフェニルにより置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり； R^9 は R^8 、 NHR^8 又は NR^8R^8 である）を有する化合物。

【請求項2】 A、B及びR¹の5及び6員複素環式環及び融合複素環式環が1個の酸素又は硫黄あるいは1～4個の窒素原子から別々に選択される1～4個の異種原子を有する複素環式環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A及びBが別々にフェニル、ナフチル、あるいは1個の酸素又は硫黄あるいは1～4個の窒素原子から別々に選択される1～4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環又は融合複素環式環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Aがフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル又はチアゾリルである請求項3記載の化合物。

【請求項5】 Bがフェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロキノリニルである請求項3記載の化合物。

【請求項6】 R^2 及び R^3 が水素又はメチルであり；
40 X が $-CH_2-$ であり； m が 1 であり； r が 0～2 であり；そして R^5 及び R^6 が水素である請求項3記載の化合物。

【請求項7】 Aがフェニル、キノリニルあるいは1又は2個の窒素原子を有する6員複素環式環であり；Bがフェニル又はキノリニルであり；R¹がNH₂、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、NR⁸COR⁹、NR⁸CO₂R⁸、ヒドロキシにより任意に置換されるC₁～C₆アルキルであり；そしてrが0又は2である請求項3記載の化合物。

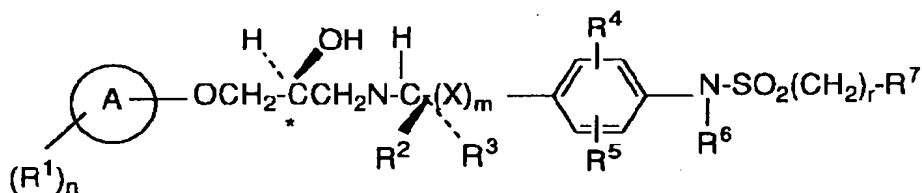
【請求項8】 以下の：N-[4-[2-[[2-ヒド

ロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)スルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド; N-[4-[2-[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[3-(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[5-メトキシカルボニル]ペンタノイルアミノ]ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4 *

*-[5-ヒドロキシカルボニル]ペンタノイルアミノ]ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[2-[3-(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミドである請求項1記載の化合物。

【請求項9】 構造式:

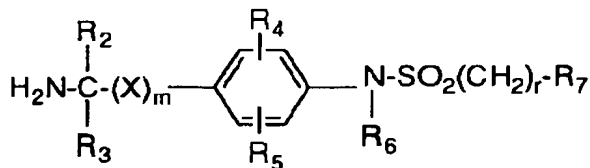
【化2】



(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びXは請求項1と同様である)を有する請求項1記載の化合物。

【請求項10】 次式:

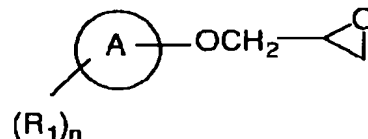
【化3】



を有する化合物を次式:

【化4】

la



40

※を有する化合物(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びXは請求項1と同様である)で処理することを包含する請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項11】 不活性担体及び有効量の請求項1記載の化合物を含有する、糖尿病又は肥満の治療のための、トリグリセリド又はコレステロールレベルを低下させあるいは高密度リポタンパク質レベルを上げるための、あるいは腸運動性を低減するための、あるいは神経原性炎症を低減するための、あるいは鬱病を治療するための、

※

50

あるいは胃腸疾患を治療するための組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【従来の技術】 β -アドレナリン受容体は1967年以来 β_1 と β_2 にさらに分けられている。心拍数の増加は種として β_1 受容体刺激の結果であり、一方気管拡張及び平滑筋弛緩は一般に β_2 刺激に起因する。脂肪細胞脂肪分解は、初期には β_1 媒介工程のみであると考えられた。しかしながら、最近の結果は、受容体媒介脂肪分解が実際異型であることを示している。後に β_1 -アドレナリン受容体と呼ばれるようになったこれらの異型受容体は、その刺激が脂肪分解とエネルギー消費とを促進する白色及び褐色脂肪細胞の両方の細胞表面上に見出される。

【0002】これらの領域における初期の開発により、心拍数(β_1)及び気管弛緩(β_2)の刺激の場合より大きな脂肪分解の刺激に対する作働薬活性(β_3 活性)を有する化合物が生成された。米国特許第4,478,849号及び4,396,627号(Ainsworth等)に開示された初期の成果は、フェニルエタノールアミンの誘導体であった。

【0003】 β_3 -アドレナリン受容体に対するこのような選択性は、この種の化合物を抗肥満薬として有用に示得る。さらにこれらの化合物は、非インシュリン依存性真正糖尿病の動物モデルにおいて抗高血糖症作用を示すことが報告されている。

【0004】 β_3 作働薬を用いた慢性疾患の治療における主な欠点は、他の β 受容体も刺激する可能性とそれによる副作用である。最も考えられるこれらの例としては、筋肉振顫(β_2)及び心拍数の増加(β_1)が挙げられる。これらのフェニルエタノールアミン誘導体は多少の β_3 選択性を有するが、この種の副作用がヒト有志に観察されている。これらの副作用は部分的 β_1 及び/又は β_2 作働に起因するとしてよいであろう。

【0005】この領域におけるさらに最近の進歩は、米国特許第5,153,210号(Ainsworth等)

*等)、米国特許第4,999,377号(Caulkett等)、米国特許第5,017,619号(Alig等)、欧州特許第427480号(Lecount等)及び欧州特許第455006号(Bloom等)に開示されている。

【0006】これらのより最近の進歩により、 β_1 及び β_2 活性よりも大きな選択的 β_3 活性を有する化合物があるものの、それは試験動物として齧歯類、特にラットを用いての選択性である。化合物をヒトで試験すると、これらの検定で測定した場合に最も選択性の高い化合物でも β_1 及び β_2 作働薬活性が残っており、それによる副作用の徴候を示すため、齧歯類はヒト β_3 選択性を予測するのは良いモデルではないことが明らかになった。

【0007】近年、ヒトにおける作用をより正確に予測する検定が開発された。これらの検定はチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現されたクローン化ヒト β_3 受容体を用いる。培養細胞に及ぼす種々の化合物の作働薬及び拮抗薬作用は、ヒトにおける化合物の抗肥満及び抗糖尿病作用の指標を提供する。

【0008】

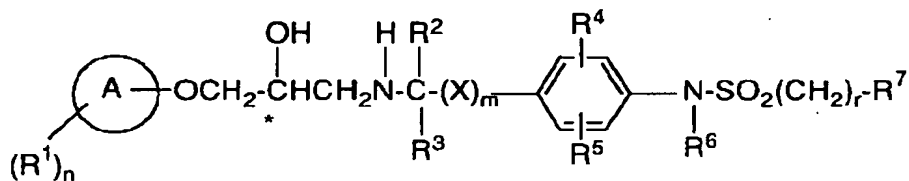
【発明が解決しようとする課題】本発明は、抗肥満及び抗糖尿病化合物として有用な置換フェニルスルホンアミドに関する。したがって、このような化合物を説明することが本発明の目的である。さらに本発明の目的は、置換フェニルスルホンアミドの特に好ましい立体異性体を説明することである。さらにこのような化合物の製造方法を説明することも本発明の目的である。本発明の別の目的は、その活性成分として本化合物を用いる方法及び組成物を説明することである。さらに本発明の目的は、以下の説明により明らかになる。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の化合物は、以下の構造式において明らかになる：

【0010】

【化5】



【0011】(式中、nは0～7であり；mは0又は1であり；rは0～3であり；Aはフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1～4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は

※窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1～3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり； R^1 はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 NR^8R^9 、 SR^8 、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、 SO_2R^9 、 NHC

OR⁸、COR⁸、NR⁸SO₂R⁸、NR⁸CO₂R⁸、又はヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、NR⁸R⁸、SR⁸、トリフルオロメチル、C₁~C₆アルコキシ、C₃~C₈シクロアルキル、フェニル、NR⁸COR⁸、COR⁸、SO₂R⁸、NR⁸SO₂R⁸、NR⁸CO₂R⁸により置換されるC₁~C₆アルキルであるか、あるいはR¹は酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R²及びR³は別々に水素、C₁~C₆アルキル、あるいは1~3個のヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ又はハロゲンにより置換されるC₁~C₆アルキルであり；Xは-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-又は-CH₂O-であり；R⁴及びR⁵は別々に水素、C₁~C₆アルキル、ハロゲン、NHR⁸、OR⁸、SO₂R⁸又はNH₂SO₂R⁸であり；R⁶は水素又はC₁~C₆アルキルであり；R⁷はC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル又はB-(R¹)_nであり；Bはフェニル、ナフチル、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~4個の異種原子を有する5又は6員複素環式環、C₃~C₈シクロアルキル環と融合するベンゼン環、酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合するベンゼン環、あるいは酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環と融合する酸素、硫黄又は窒素から選択される1~3個の異種原子を有する5又は6員複素環式環であり；R⁸は水素、C₁~C₁₀アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、1~3個のハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆アルコキシにより任意に置換されるフェニル、あるいは1~3個のヒドロキシ、ハロゲン、CO₂H、CO₂-C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、又は1~3個のハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆アルコキシにより任意に置換されるフェニルにより置換されるC₁~C₁₀アルキルであり；R⁹はR⁸、NHR⁸又はNR⁸R⁸である。

【0012】上記の構造式において及び本明細書を通して、以下の用語は下記の意味を有する：上記のアルキル基は、直鎖又は分枝鎖形状の指定の長さのアルキル基を包含するものとする。このようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

【0013】上記のアルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖形状の指定の長さのアルコキシ基を包含するものとする。このようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ等が挙げられる。

【0014】“ハロゲン”という用語は、ハロゲン原

子、即ちフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含めるものとする。

【0015】上記の用語のあるものは、上記の式中に1度以上出てくることがあり、このような場合、各用語は他のものと別々に定義される。

【0016】A、B及びR¹の好ましい5及び6員複素環式環及び融合複素環式環は、1個の酸素又は硫黄あるいは1~4個の窒素原子から別々に選択される1~4個の異種原子を有する複素環式環である。

10 【0017】A及びBの好ましい価は、フェニル、ナフチル、又は上記した好ましい5及び6員複素環式環及び融合複素環式環である。「Aのさらに好ましい価は、フェニル、ナフチル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル及びチアゾリルである。

20 【0018】Bのさらに好ましい価は、フェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズイキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル及びテトラヒドロキノリニルである。

【0019】本発明のさらに好ましい化合物は、上記の構造式において、以下の：R²及びR³が水素又はメチルであり；Xが-CH₂-であり；mが1であり；rが0~2であり；そしてR⁴、R⁵及びR⁶が水素である場合に実現される。

30 【0020】本発明のさらに好ましい化合物は、上記の構造式において、以下の：Aがフェニル、キノリニル、あるいは1又は2個の窒素原子を有する6員複素環式環であり；Bがフェニル又はキノリニルであり；R¹がNH₂、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、NR⁸COR⁸、NR⁸CO₂R⁸、ヒドロキシにより任意に置換されるC₁~C₆アルキルであり；そしてrが0又は2である場合に実現される。

【0021】本発明の好ましい抗肥満及び抗糖尿病化合物の例としては以下のものが挙げられる：N-[4-

40 [2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド；N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド；N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)スルホ

ンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル) オキシ]-2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-[(5-メトキシカルボニル) ペンタノイルアミノ] ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-[(5-ヒドロキシカルボニル) ペンタノイルアミノ] ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[([2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) アミノ] エチル] フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-シアノフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシメチル) フェノキシ] プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-

*ピリジルオキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-3-キノリンスルホンアミド; N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド; N-[4-[2-[[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル) オキシ]-2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド。

【0022】本発明の化合物はすべて、構造式I及びIaにおいて星印で示されるように少なくとも1つの不斉中心を有する。分子上の種々の置換基、特にR²及びR³の性質によっては、別の不斉中心が存在し得る。このような不斉中心は各々、2つの光学異性体を生じ、このような光学異性体のすべて、分割された純粋な又は部分精製した光学異性体あるいはそのラセミ混合物が本発明の範囲内に含まれるものとする。I式の星印で示される不斉中心の場合、ヒドロキシ置換基がIa式に示されるように構造面よりも上方に存在する化合物がより活性であって、したがってヒドロキシ置換基が構造面の下にある化合物より好ましい。

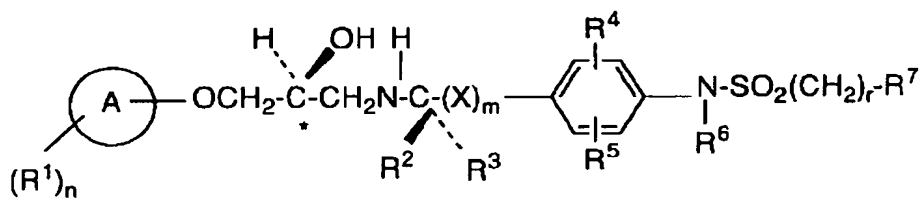
【0023】一般式Iの化合物は、例えば好適な溶媒、例えばメタノール又は酢酸エチルあるいはその混合物からの分別結晶化により鏡像体のジアステレオマー対に分離し得る。このようにして得られた鏡像体対は、慣用的方法により、例えば分割剤として光学活性酸を用いて、個々の立体異性体に分離し得る。

【0024】あるいは、一般式Iの化合物の任意の鏡像体は、配置のわかった光学的に純粋な出発物質を用いた立体特異合成により生成し得る。

【0025】以下の立体特異構造は、本発明の好ましい立体異性体を示す。

【0026】

【化6】



Ia

※ム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等である無機塩として、並びに有機塩基の塩の形態で単離し得る。

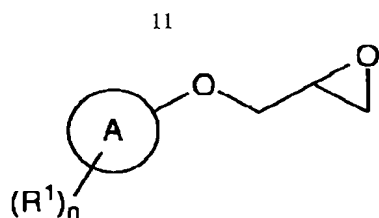
【0029】本発明の化合物(I)は、II式のようなエポキシド中間体及びIII式のようなアミン中間体から調製し得る。これらの中間体の調製を以下の図式に示す：

【0030】

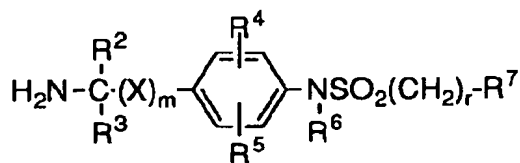
【化7】

【0027】(式中、種々の置換基は上記と同様である)。

【0028】本化合物は、その製薬上許容可能な酸付加塩、例えば無機及び有機酸を用いて得られる塩の形態で単離し得る。このような酸の例としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、マロン酸等が挙げられる。さらにカルボキシ又はテトラゾールのような酸性官能基を含有するある種の化合物は、対イオンがナトリウム



II



III

【0031】(式中、 n 、 m 、 r 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び X は上記と同様である)。

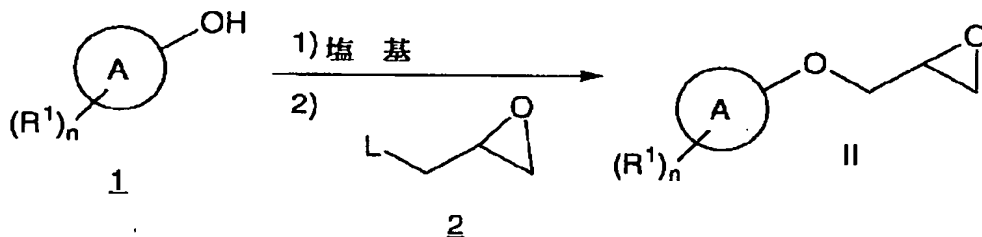
【0032】化合物 I I は、当業者に公知の種々の方法により調製するのが便利である。一般的経路の1例を図式1に示す。アルコール1を無水ジメチルホルムアミドのような極性溶媒に溶解した水素化ナトリウム又はカリウム t -ブトキシドのような塩基で処理する。その結果生じた陰イオンをエポキシド誘導体2(ここで“L”はスルホン酸エステル又はハロゲン化物のような脱離基で

*ある)で20~100℃の温度で0.5~24時間アルキル化して、化合物 I I とする。エポキシド誘導体2は市販の、鏡像的に純粋な(2S)又は(2R)-グリシジル3-ニトロベンゼンスルホネートあるいは(2R)又は(2S)-グリシジル4-トルエンスルホネートが便利であって、したがってエポキシド I I は(S)及び(R)鏡像体のいずれも容易に入手し得る。

【0033】図式1

【0034】

【化8】



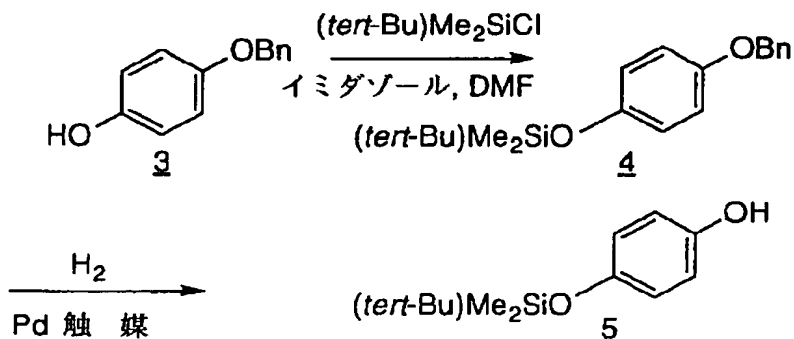
【0035】多数のアルコール1が市販されており、あるいは文献に記載されているか当業者に公知の方法により容易に調製し得る。アルコール1における置換基 R^1 は、アルキル化及びその後の工程の間保護される必要があり得る。このような保護基の説明は、Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991に記載されている。好ましいアルコール1(式中、 $A(R^1)_n$ が4-ヒドロキシフェニルであるもの)を t -ブチルジメチル ※

※シリル-(TBS)誘導体として保護するために有用な方法を、図式2に示す。市販のフェノール3を、ジメチルホルムアミドのような非プロトン溶媒に溶解したイミダゾールのような塩基の存在下で、シリル化剤、例えば塩化 t -ブチルジメチルシリルで処理する。次に接触水素添加によりベンジル基を除去して、所望のアルコール5を得る。

【0036】図式2

【0037】

【化9】



【0038】化合物 I I I は、当業者に公知の種々の方法により調製するのが便利である。 R^6 が水素である場合のその調製に便利な経路を図式3に示す。化合物6を、例えば t -ブチルジカルボネート又は塩化カルボベンジルオキシを用いて、好適なカルバメート誘導体

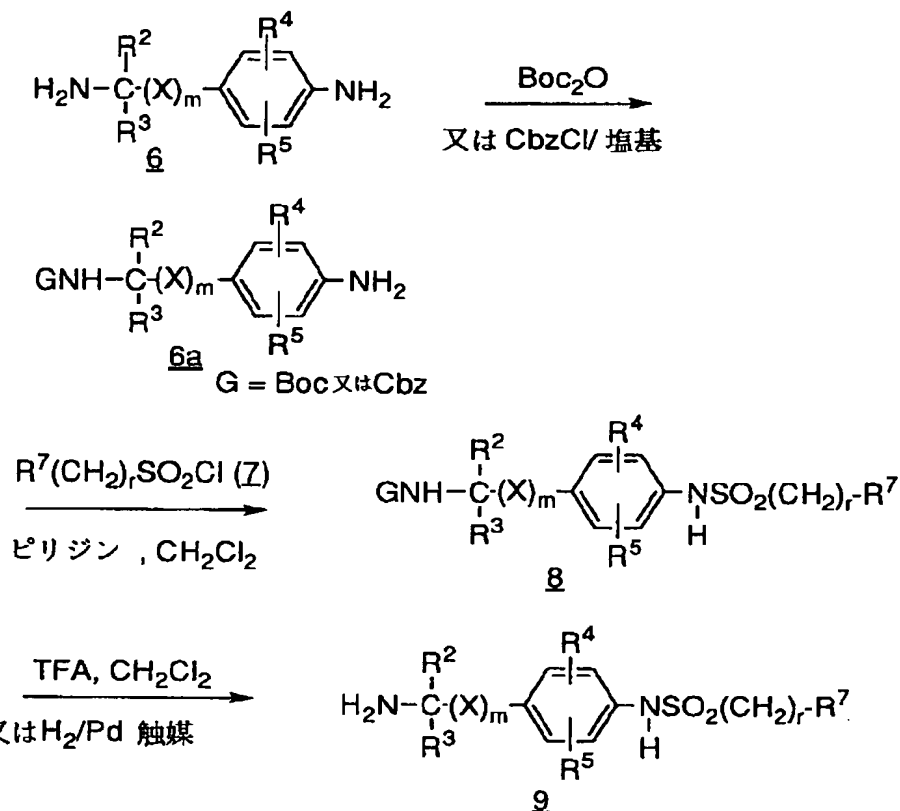
★6aとして選択的に保護化する。次にこの化合物をハロゲン化スルホン、好ましくは塩化スルホン7、及びピリジンのような塩基と、ジクロロメタン又はクロホルムのような無水溶媒中で-20~50℃、好ましくは0℃の温度で0.5~24時間処理して、スルホンアミ

ド8とする。次に、例えばBocの場合にはトリフルオロ酢酸、Cbzの場合には接触水素添加により保護基を除去して、所望のアミン9とする。

* 【0039】 図式3

【0040】

* 【化10】



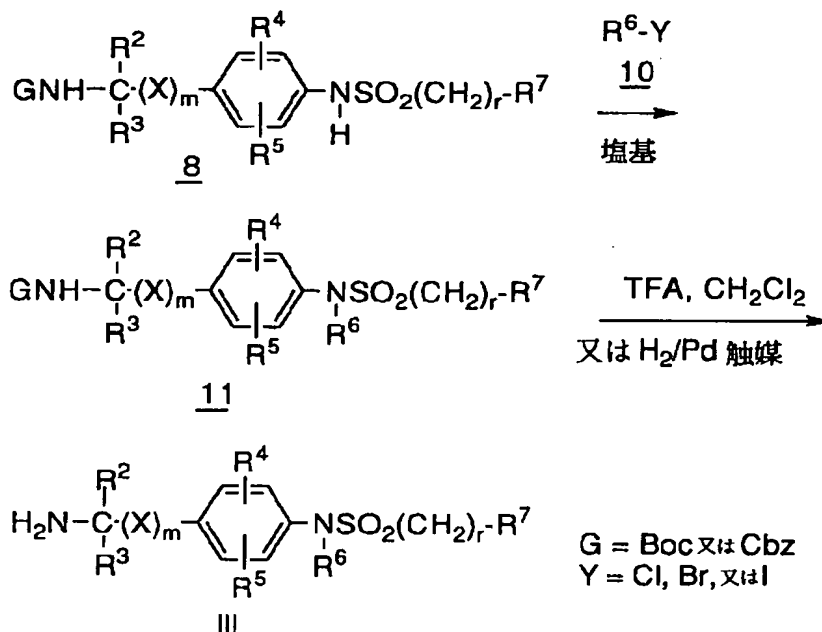
【0041】化合物III (R⁶が水素ではないもの) は、図式4に説明されているようにして調製するのが便利である。上記のようにして調製したスルホンアミド8を、塩基の存在下で適切なアルキル化剤10でアルキル化して、スルホンアミド11とする。上記と同様に保護 ※

※基を除去して、所望の化合物IIIを得る。

【0042】 図式4

【0043】

【化11】

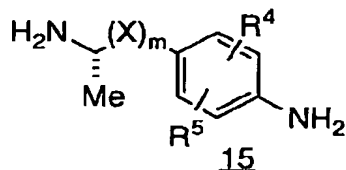
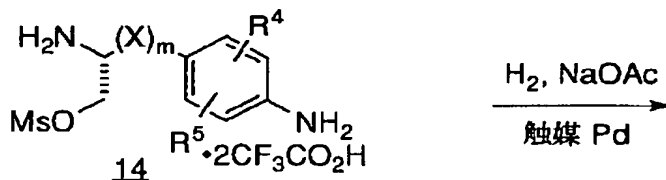
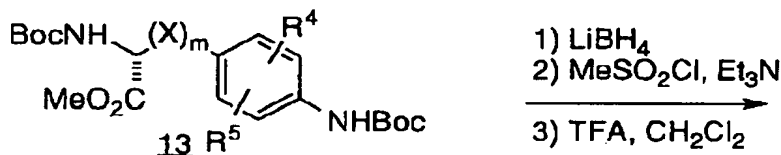
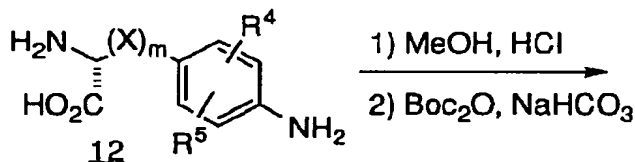


【0044】塩化スルホン7 (多数のものが市販され ★ ★ている) は、当業者に公知の多数の方法によっても容易

に調製し得る。好適な方法の1つとしては、S. N. Bhattacharya, J. Chem. Soc.

(C), 1265-1267 (1968) の手順に基づく、塩化スルホニルに有機リチウム試薬又はグリニャール試薬を付加する方法が挙げられる。別の便利な方法としては、Y. J. Parkら, Chemistry Letters, 1483-1486 (1992) の手順に従って塩化スルフリル及び金属硝酸塩でチオールを処理する方法がある。PCl₅、PCl₃又はSOCl₂で処理する (J. March, Advanced Organic Chemistry, 第4版, John Wiley and Sons, New York; 1992, p1297並びにその引用文献) ことにより、スルホン酸を対応する塩化スルホニルに変換するのも便利である。あるいは、Albertら, J. Het. Chem. 15, 529 (1978) の手順に従って芳香族化合物をクロロスルホン酸で処理して、塩化スルホニルを得てもよい。

【0045】ジアミン6は市販されており、あるいは文 *



【0048】ジアミン6又はスルホンアミドアミン9 (Xが-CH₂O-であり、mが1であるもの) も文献に記載されているか当業者に公知の方法により容易に調製し得る。例えば、図式6に示すように、4-ニトロフェノール16のナトリウム塩を、炭酸カリウムのような塩基を含有する還流2-ブタノン中で1-ブロモ-2-クロロエタンでアルキル化して、クロロ誘導体17にするのが便利である。アジ化リチウムで処理し、その後例

10

* 献に記載されているか当業者に公知の方法により容易に調製し得る。R²又はR³がメチルである化合物6は、D. Bloomら, J. Med. Chem., 35, 3081-3084 (1992) の方法に従って対応するアミノ酸から調製し得る。R³=メチルに関して図式5に示したように、メタノール性塩酸で処理することにより適切な(R)アミノ酸12をエステル化すると便利であり、次いでジ-tert-ブチルジカルボネートで処理して化合物13とする。エステル基をホウ水素化リチウムのような水素源で還元し、生じたアルコールをメシラートのような脱離基に変換する。Boc保護基を除去して、ジアミン14を得る。この化合物を酢酸ナトリウムのような塩基の存在下で接触水素添加して、所望のα-メチルアミン15を得る。他方の鏡像体は対応する(S)アミノ酸から出発して同様の方法により得られる。

【0046】図式5

【0047】

【化12】

※例えば水性テトラヒドロフランに溶解したトリフェニルホスフィンで還元して、塩化物を対応するアミンに変換する。生じたアミンを、便利にはジ-tert-ブチルジカルボネートで処理することによりtert-ブチルカルバメートとして保護して、誘導体18を得る。次いでニトロ基を、例えば接触水素添加により還元して、アミン19とする。中間体19を塩化スルホニル7でアシル化し、その後トリフルオロ酢酸のような酸で脱保護して、所望の中

※50

17

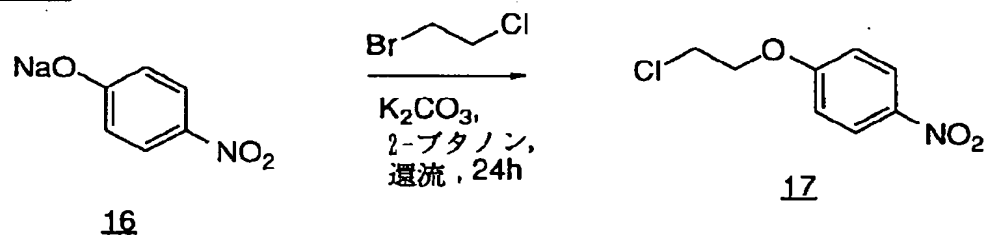
18

間体20を得る。

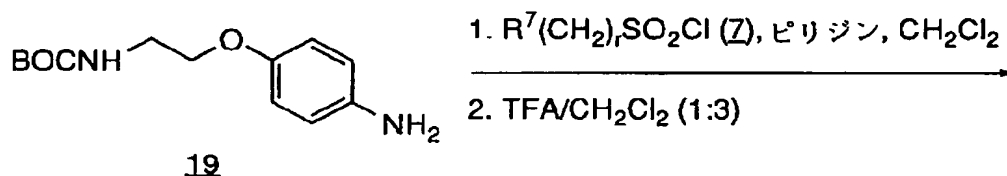
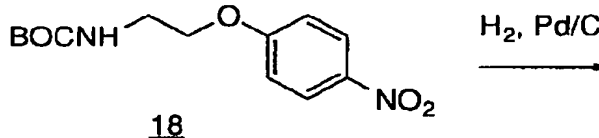
【0049】図式6

*【0050】

【化13】



1. LiN_3 , DMF, 60°
 2. PPh_3 , THF/ H_2O ,
 3. BOC 無水物,
 CH_2Cl_2



【0051】あるいはジアミン6 (Xが $-\text{CH}_2\text{O}-$ であり、mが1であるもの) は、トリフルオロ酢酸で処理することにより中間体19から得られる。次にこのジアミンを図式3に示したように修飾する。

【0052】ジアミン6及びスルホンアミドアミン9

(Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、mが1であるもの)

も、文献に記載の又は当業者に公知の方法によって容易に調製し得る。例えば、図式7に示すように、プロモ誘

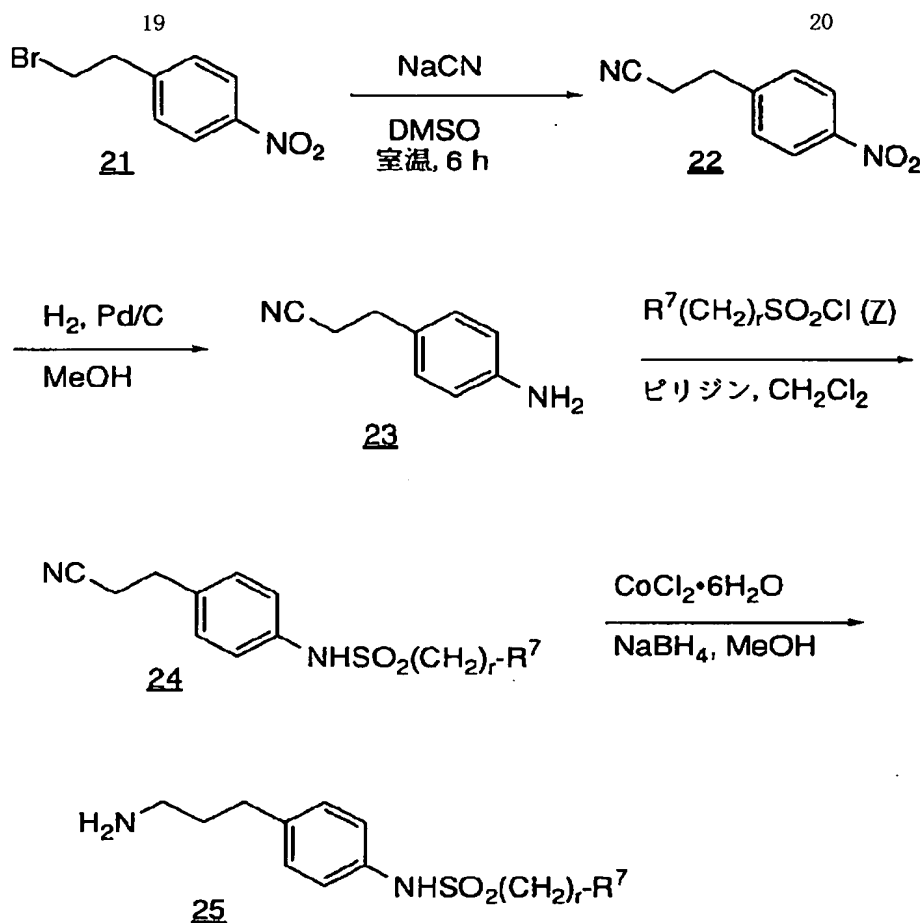
導体21をシアン化ナトリウムで処理して、ニトリル2 ※40

※2とする。水素及びパラジウム触媒で処理してニトロ基を選択的に還元し、アミン23を得る。アミン23を塩化スルホニル7でアシル化して、対応するスルホンアミド24を得る。化合物24を塩化コバルト及びホウ水素化ナトリウムで還元して、所望のアミン25を得る。

【0053】図式7

【0054】

【化14】



【0055】あるいは、ジアミン6 (Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ であり、mが1であるもの) は、例えば塩化コバルト及びホウ水素化ナトリウムでニトリル基を還元することにより、中間体23から得られる。このジアミンを次に図式3に示すように修飾する。

【0056】中間体II及びIIIをそのまま、或いは極性溶媒、例えばメタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリドン中の溶液として、30～150℃の温度で1～24時間加熱してカップリングし、図式8に示すように化合物Iを得る。あるいは、アミンIIIの塩、例えばトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩を用いてもよい。これらの場合、重炭酸ナトリウム又はジイソプロピルエチル *

*アミンのような塩基を反応混合物に添加する。再結晶化、粉碎、分取薄層クロマトグラフィー、W. C. Stillら、J. Org. Chem. 43, 2923 (1978) に記載されているようなシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー、又はHPLCにより、望ましくない副生成物質を除き生成物質を精製する。HPLCで生成される化合物は、対応する塩として単離し得る。中間体の精製は同様の方法で達成される。

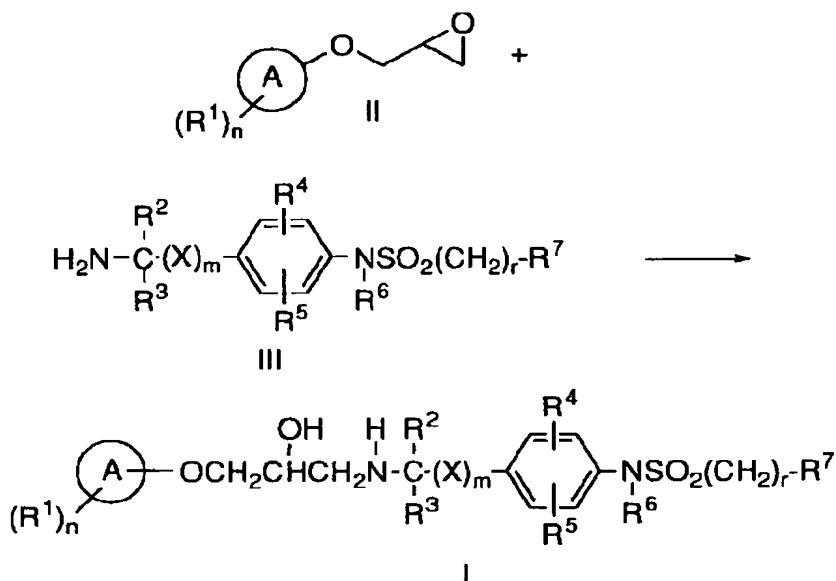
【0057】図式8

【0058】

【化15】

21

22



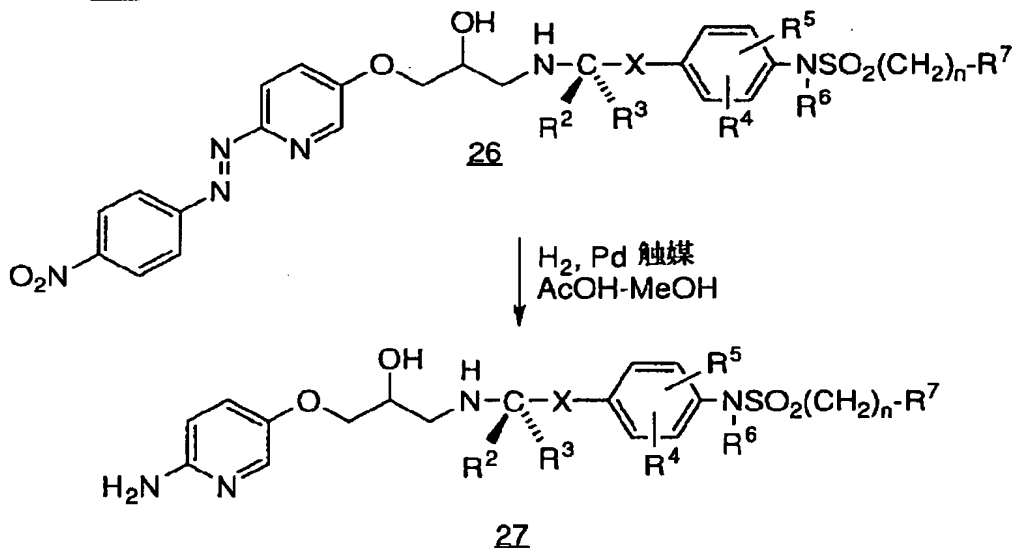
【0059】いくつかの場合には、図式8に記載の反応からのカップリング生成物質 I を、例えば保護基を除去して、又は特に R^6 及び R^7 における置換基の操作により、さらに修飾し得る。これらの操作としては、当業者に一般に公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応が挙げられる。このような例の1つを図式9に示す。対応するエポキシドから図式8に略記したように調製される化合物 26 に、極性溶媒、例えば 1 : 1 *

* 酢酸/メタノール中で接触水素添加を施して化合物 27 を得る。接触水素添加及び当業者に一般に公知の方法により対応するアミンに還元される化合物 I 上の置換基の他の例としては、ニトロ基、ニトリル及びアジ化物が挙げられる。

【0060】図式9

【0061】

【化16】



【0062】図式10は、カップリング生成物質 I のこのような修飾の別の例を説明する。対応するエポキシドから図式8に略記したように調製されるアセトアミド誘導体 28 を、プロトン溶媒、例えばメタノール/水中で酸又は塩基、例えば塩酸又は水酸化ナトリウムを加えて ※

※加水分解し、対応するアニリン誘導体 29 とする。

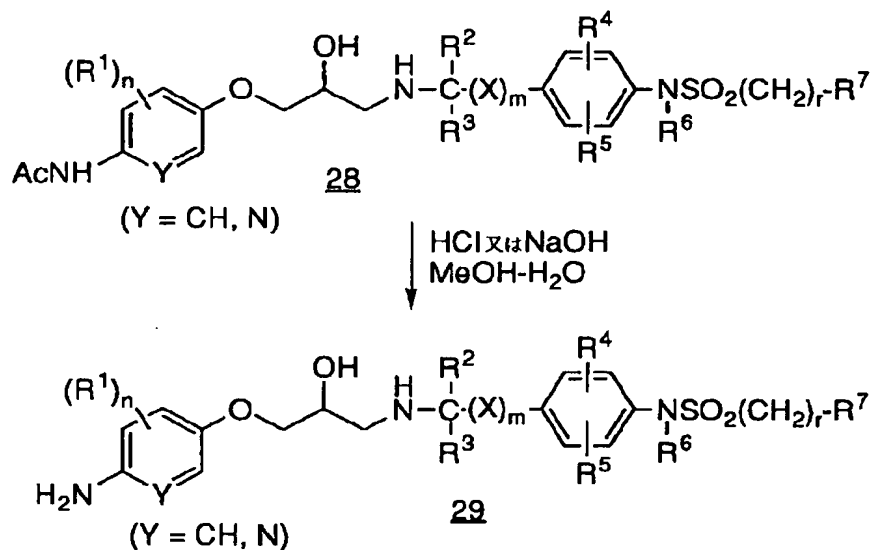
【0063】図式10

【0064】

【化17】

23

24



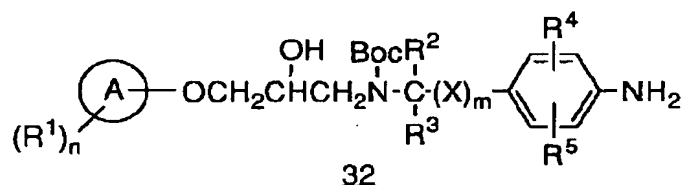
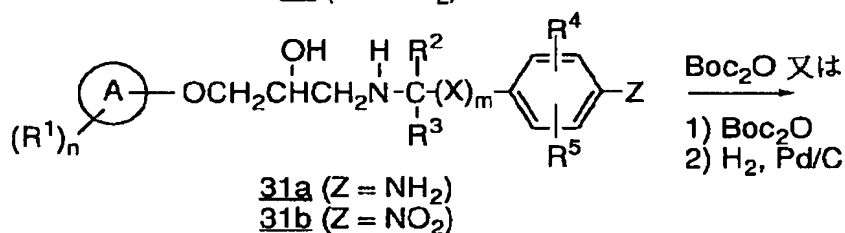
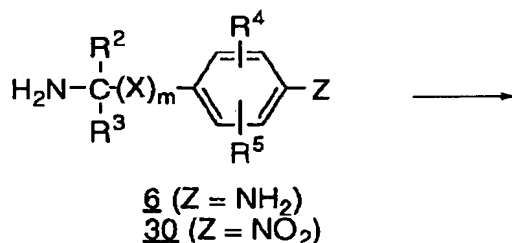
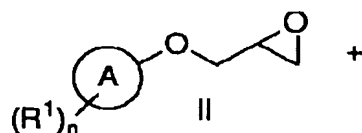
【0065】化合物 I の合成の別の方法を図式 11 に説明する。カップリング中間体 I I 及び I I I (図式 8) に関して上記したのと同様にして、エポキシド I I をアミン 6 とカップリングして、アニリン誘導体 31 a とする。例えばジ-*t*-ブチルジカルボネートで処理することによりカルバメート 32 として、第二アミンを選択的に保護化する。あるいは、ニトロアミン 30 をカップリング反応に用いて 31 b とする。上記のように保護化後、例えば接触水素添加によりニトロ基を還元して、中 *

* 間体 32 を得る。ピリジンのような塩基の存在下で塩化スルホニルで処理し、次いで *t*-ブチルカルバメートの場合には酸、例えばトリフルオロ酢酸又はメタノール性塩酸を用いて保護基を除去して、スルホンアミド I とする。

【0066】図式 11

【0067】

【化 18】



1) $\text{R}^7(\text{CH}_2)_r\text{---SO}_2\text{Cl}$, 塩基

2) TFA 又は HCl/MeOH

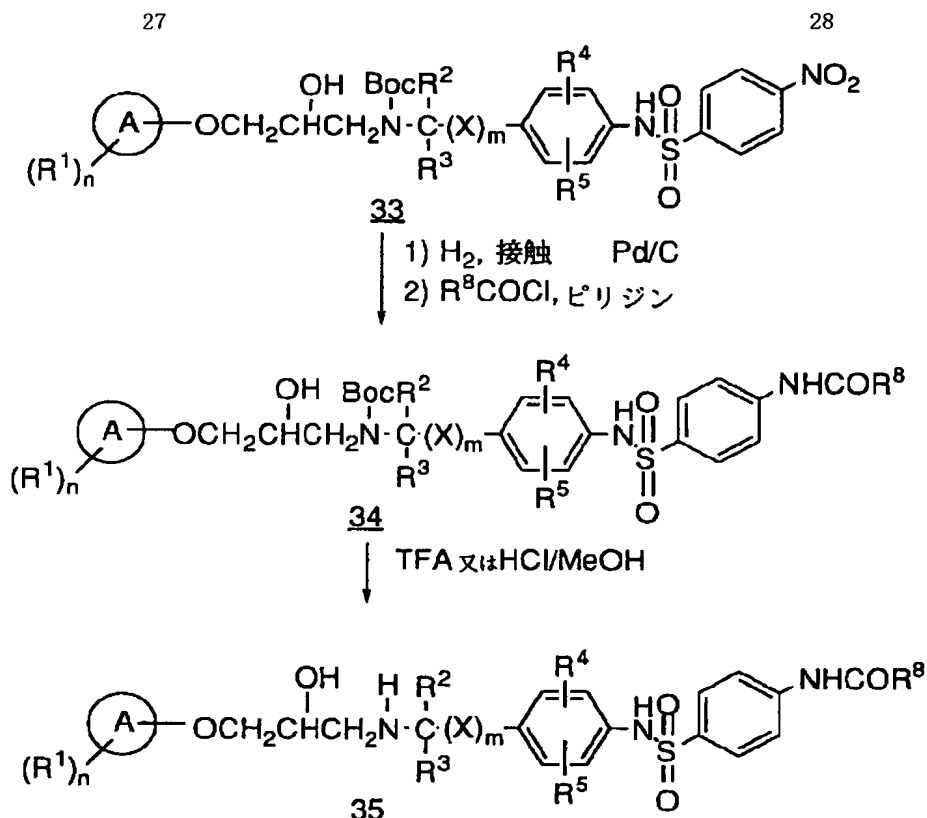
【0068】いくつかの場合には、図式11で説明した一連の反応から得られたスルホンアミドIを、上記と同様に例えば保護基を除去して、又は特に R^6 及び R^7 における置換基の操作により、さらに修飾し得る。さらに、図式11に記載の一連の反応における任意の中間体段階における置換基の操作があり得る。この例を図式12に説明する。中間体32及び塩化4-ニトロベンズルホニルから調製されるN-Boc-4-ニトロベン

30 *ゼンスルホンアミド33に接触水素添加を施して、生じたアニリンを、例えば塩基の存在下で酸塩化物を用いてアシル化して、N-Boc中間体34を得る。トリフルオロ酢酸又はメタノール性塩酸のような酸を用いて脱保護して、所望のスルホンアミド35を得る。

【0069】図式12

【0070】

【化19】



【0071】前記のように、本発明の化合物は有益な薬理特性を有する。

【0072】本発明はさらに、活性治療物質として用いるための一般式 I の化合物又はその製薬上許容可能な塩を提供する。

【0073】一態様において、本発明は、ヒト又は非ヒト動物における肥満の治療に用いるための一般式 I の化合物又は製薬上許容可能なそのエステル：又は製薬上許容可能なその塩を提供する。

【0074】本発明はさらに、ヒト又は非ヒト動物における高血糖症（糖尿病）の治療に用いるための一般式 I の化合物又は製薬上許容可能なそのエステル：又は製薬上許容可能なその塩を提供する。

【0075】真正糖尿病は、適切な血糖レベルを維持できなくなるような、グルコースの産生及び利用の代謝障害を特徴とする。これらの障害の結果、血中グルコースレベルが上昇して高血糖症となる。糖尿病の治療に関する研究は、絶食により食後血中グルコースレベルを正常化する試みに集中してきた。治療としては、外生的インシュリンの経口投与、薬剤の経口投与及び食事療法が挙げられる。

【0076】主に 2 つの型の真正糖尿病が目下認識されている。I 型糖尿病即ちインシュリン依存性糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンの絶対的欠乏の結果である。II 型糖尿病即ちインシュリン非依存性糖尿病は、しばしばインシュリンのレベルが正常にもかかわらず、又は高い場合でさえ生じ、インシュリンに適切に対応する能力が組織にない結果である

* と思われる。II 型糖尿病患者の殆どが肥満症でもある。

【0077】さらに本発明の化合物はトリグリセリドレベル及びコレステロールレベルを下げて、高密度リポタンパク質レベルを上げ、したがってこのような低下（及び上昇）が有益であると考えられる症状を低減する場合に用いられる。例えば冠動脈、脳血管及び末梢動脈のアテローム性動脈硬化症、心臓血管性疾患並びに関連症状の治療の他に、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症及び低 HDL（高密度リポタンパク質）レベルの治療に用い得る。

【0078】したがって別の態様において、本発明はトリグリセリド及び／又はコレステロールレベルを下げ、及び／又は高密度リポタンパク質レベルを上げる方法であって、治療的有効量の（I）式の化合物又は製薬上許容可能なその塩を、それが必要な動物に投与することを包含する方法を提供する。さらに別の態様において、本発明は治療的有効量の（I）式の化合物又は製薬上許容可能なその塩を、それが必要な動物に投与することを包含するアテローム性動脈硬化症の治療方法を提供する。組成物は、糖尿病及び肥満の治療に関して下記に詳述するのと同様の一般的方法で処方し、投与する。それらは、アテローム性動脈硬化症及び関連症状の治療に用いるのが公知の他の活性成分、例えばフィブレート、例えばクロフィブレート、ベザフィブレート及びゲムフィブロジル；コレステロール生合成の阻害剤、例えば HMG-C o A レダクターゼ阻害剤、例えばロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン；コレステロール吸収

の阻害剤、例えば β -シトステロール及び（アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）阻害剤、例えばメリナミド；陰イオン交換樹脂、例えばコレステラミン、コレステポール又は架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；ニコチンアルコール、ニコチン酸又はその塩；ビタミンE；及びチロミテックスを含有してもよい。

【0079】本発明の化合物はさらに腸運動性を低減する作用を有し、したがって過敏性腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療を助成するという用途が見出される。非括約筋性平滑筋収縮の運動性は、 β_2 アドレナリン受容体での活性により媒介されると提唱されている。 β_1 及び β_2 受容体での活性を殆ど有さない β_3 に特異的な作働薬の有効性は、心臓血管作用を伴うことなく腸運動性の薬理的制御を助ける。本化合物は一般に、下記のように糖尿病及び肥満の治療の場合と同様の用量で投与する。

【0080】 β_2 アドレナリン受容体で作働薬として作用する化合物は、意外にも胃腸疾患、特に消化性潰瘍、食道炎、胃炎及び十二指腸炎（*H. pylori*により誘発されるものを含む）、腸潰瘍（炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病及び直腸炎）及び胃腸潰瘍の治療に有用である。

【0081】さらに β_2 受容体は、肺におけるある種の感覚繊維の神経ペプチドの放出の阻害に作用を及ぼすことが示されている。感覚神経は咳を含めた気道の神経原性炎症に重要な役割を演じるので、本発明の特異的 β_2 作働薬は喘息のような神経原性炎症の治療に有用であって、しかも心肺系への作用が少ない。

【0082】 β_2 アドレナリン受容体はさらに脳における β_2 受容体の刺激により選択的抗鬱作用を生じ得るので、したがって本発明の化合物のさらに意図される用途は抗鬱薬としてである。

【0083】本発明の活性化合物は、例えば不活性希釈剤とともに、又は吸収性食用担体とともに製剤組成物として経口的に投与し得るし、あるいはそれらは硬質又は軟質外皮カプセル中に封入し得るし、あるいはそれらは錠剤に圧縮し得るし、あるいは食事の際の食物に直接添加してもよい。経口的治療投与（舌下投与を含む）のためには、これらの活性化合物は賦形剤とともに含む、錠剤、ピル、カプセル、アンプル、サッシェ、エリキシル、懸濁液、シロップ等の形態で用い得る。このような組成物及び製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有する必要がある。これらの組成物中の活性化合物のパーセンテージは、もちろん変動し得るし、ユニット重量の約2%～約60%の間が便利である。このような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効用量が得られるような量である。活性化合物は、例えば滴下液又はスプレーとして鼻腔内に投与し得る。

【0084】使用する活性成分の有効用量は、使用する

特定の化合物、投与方式、治療中の症状及び治療中の症状の重症度によって変化する。

【0085】真正糖尿病及び／又は高血糖症を治療する場合は一般に、本発明の化合物を約0.1mg～約1mg／動物体重1kgの1日用量で、好ましくは1日2～6回に分けて、あるいは持続性形態で投与すると満足すべき結果が得られる。大半の大型動物に関しては、総1日用量は約3.5mg～約140mg、好ましくは約3.5mg～約5mgである。70kgのヒト成人の場合、総1日用量は一般に約7mg～約70mgである。この用量処方方は適宜調整して、最適治療反応を提供する。

【0086】糖尿病及び／又は高血糖症と一緒にあるいは単独で肥満を治療する場合は一般に、本発明の化合物を約1mg～約10mg／動物体重1kgの1日用量で、好ましくは1日2～6回に分けて、あるいは持続性形態で投与すると満足すべき結果が得られる。大半の大型動物に関しては、総1日用量は約35mg～約1,400mg、好ましくは約35mg～約50mgである。70kgのヒト成人の場合、総1日用量は一般に約70mg～約700mgである。この用量処方方は適宜調整して、最適治療反応を提供する。

【0087】錠剤、ピル、カプセル等は、トラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ又はゼラチンのような結合剤；リン酸二カルシウムのような賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギニン酸のような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのような滑剤；及びショ糖、ラクトース又はサッカリンのような甘味剤を含有してもよい。投与単位形態がカプセルである場合、それは上記の物質の他に脂肪油のような液体担体を含有し得る。

【0088】種々の他の物質は、コーティングとして又は投与単位の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤はセラック、糖又はその両方で被覆し得る。シロップ又はエリキシルは、活性成分の他に、甘味剤としてショ糖を、防腐剤としてメチル及びプロピルパラベンを、染料を、そしてチェリー又はオレンジフレーバーのような風味剤を含有し得る。

【0089】これらの活性化合物はさらに非経口的に投与し得る。これらの活性化合物の溶液又は懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤を適宜混合した水中に調製する。分散液は、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコール及びその混合物中に調製し得る。通常の貯蔵及び使用条件下では、これらの調製物は微生物の成長を防止するために防腐剤を含有する。

【0090】注射用に適した製薬形態としては、滅菌水性溶液又は分散液及び滅菌注射溶液又は分散液を調合するための滅菌粉末が挙げられる。すべての場合において、形態は滅菌されねばならず、容易に注射できる程度

に流動的でなければならない。それは製造及び貯蔵条件下で安定でなければならない。細菌やカビのような微生物の汚染作用に対して保護されねばならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、その好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散液である。

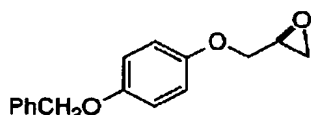
【0091】

【実施例】以下の実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、それらはいかなる意味においても本発明を限定するものではない。

【0092】実施例1

【0093】

【化20】



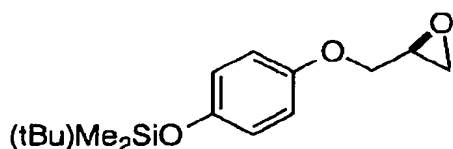
【0094】(S)-2-[[4-(フェニルメトキシ)フェノキシ]メチル]オキシラン

ジメチルホルムアミド (DMF) 10 mL に溶解した 4-ベンジルオキシフェノール 1.54 g (7.72 mmol) の溶液を、カニューレを介して水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液) 310 mg (7.72 mmol) の混合物に滴下した。混合物を 1 時間攪拌後、DMF 10 mL に溶解した (2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート 2.00 g (7.72 mmol) の溶液をカニューレを介して加えた。反応混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。それを酢酸エチルで希釈し、水で 3 回洗浄して、硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 1.84 g (93%) を得た: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.28 (m, 5H), 6.90–6.80 (sym m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.14 (dd, 1H, $J=3.2, 11\text{ Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=5.6, 11\text{ Hz}$), 3.29 (m, 1H), 2.86 (t, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 2.71 (dd, 1H, $J=2.6, 5.1\text{ Hz}$); EI MS m/z . 256 (M), 165, 91.

【0095】実施例2

【0096】

【化21】



【0097】(S)-2-[[4-[[(1,1-ジメ

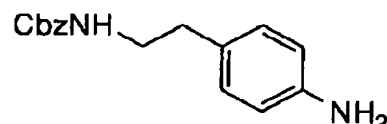
チルエチル) ジメチルシリル] オキシ] フェノキシ] メチル] オキシラン

ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解した 4-ベンジルオキシフェノール 10.0 g (50.0 mmol)、塩化 *t*-ブチルジメチルシリル 9.04 g (60.0 mmol) 及びイミダゾール 4.42 g (65.0 mmol) の溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次いで混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1M 重硫酸ナトリウム水溶液、1M 水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、白色固体を得た。未精製化合物を酢酸エチル 40 mL に溶解して、20% 水酸化パラジウム-オン-カーボン上で水素雰囲気下で一晩攪拌した。次に反応混合物を Celite のパッドを通して濾過し、濃縮した。その結果生じたフェノールを DMF 40 mL に溶解し、カニューレを介して水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液) 2.60 g (65.0 mmol) の混合物に 30 分間に亘って 0℃ で滴下した。DMF の 10 mL 部分を加えた。混合物を 0℃ で 30 分攪拌後、DMF 40 mL に溶解した (2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート 14.3 g (55.0 mmol) の溶液を 20 分間に亘って滴下した。TLC 分析による反応が完了したとの判定後、それを水で停止し、酢酸エチルで希釈して、水、1M 水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 5.04 g (36% 全収率) を得た: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.82 (d, 2H, $J=9.1\text{ Hz}$), 6.74 (d, 2H, $J=9.1\text{ Hz}$), 4.22 (dd, 1H, $J=2.6, 11.2\text{ Hz}$), 3.79 (dd, 1H, $J=6.2, 11.2\text{ Hz}$), 3.30 (m, 1H), 2.84 (t, 1H, $J=4.6\text{ Hz}$), 2.71 (dd, 1H, $J=2.7, 5.0\text{ Hz}$), 0.97 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

【0098】実施例3

【0099】

【化22】



【0100】2-(4-アミノフェニル) エチルカルバミン酸フェニルメチルエステル

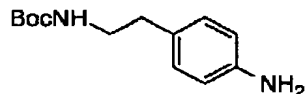
クロロホルム 100 mL に溶解した 2-(4-アミノフェニル) エチルアミン 5.00 g (36.7 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、トリエチルアミン 3.72 g (5.20 mL, 36.8 mmol) を加えた。次にクロロホルム 40 mL に溶解したベンジルクロロホルメート 6.26 g (5.2 mL, 36.8 mmol) の溶液

を30分間に亘って滴下した。反応物を0℃で2時間攪拌した。それをクロロホルム100mLで希釈し、水及びブラインの100mL部分で洗浄して、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサン中に溶解し、シリカゲル30gとともに攪拌して、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化してさらに精製して、表題化合物4.82g(49%)を白色固体として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.33(s, 5H), 6.94(d, 2H, J=8.2Hz), 6.60(d, 2H, J=8.2Hz), 5.07(s, 2H), 4.84(広 s, 1H), 3.55(広 s, 2H), 3.37(m, 2H), 2.67(t, 2H, J=6.9Hz)。FAB MS m/z. 271(M+1)。

【0101】実施例4

【0102】

【化23】

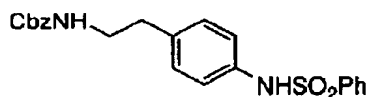


【0103】2-(4-アミノフェニル)エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル
テトラヒドロフラン20mLに溶解した2-(4-アミノフェニル)エチルアミン817mg(6.00mmol)の溶液をジ-tert-ブチルジカルボネート1310mg(6.00mmol)で処理した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌後、それを濃縮した。エーテル5mL及びヘキサン20mLの溶液から粉砕して、表題化合物1.04g(73%)を淡黄色固体として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.94(d, 2H, J=8.2Hz), 6.59(d, 2H, J=8.2Hz), 4.51(広 s, 1H), 3.58(広 s, 2H), 3.27(m, 2H), 2.63(t, 2H, J=7.0Hz), 1.38(s, 9H)。FAB MS m/z. 237(M+1)。

【0104】実施例5

【0105】

【化24】



【0106】N-[4-[2-[(フェニルメトキシカルボニル)アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

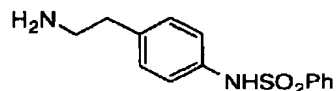
ジクロロメタン15mLに溶解した実施例3からのCbzアミン868mg(3.22mmol)の溶液を0℃に冷却し、ピリジン0.286mL(3.54mmol)で、その後塩化ベンゼンスルホン569mg(0.41mL, 3.22mmol)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌後、クロロホルムと水の間に

分配した。有機相を5%塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化して精製し、表題化合物630mg(48%)を白色固体として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.72(d, 2H, J=7.2Hz), 7.48(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.33(m, 5H), 7.02(d, 2H, J=8.3Hz), 6.95(d, 2H, J=8.3Hz), 6.55(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.68(広 s, 1H), 3.37(m, 2H), 2.72(t, 2H, J=6.9Hz)。FABMS m/z. 411(M+1)。

【0107】実施例6

【0108】

【化25】



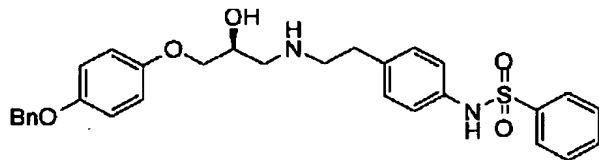
20 【0109】N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

メタノール18mLに溶解した実施例5からのCbzアミン600mg(1.46mmol)の溶液を、20%水酸化パラジウム-オン-カーボン上で水素雰囲気中で2.5時間攪拌した。Celiteパッドを通して反応混合物を濾過し、濃縮して、360mg(89%)の白色固体を得た：¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.73(d, 2H, J=7.1Hz), 7.52(t, 1H, J=7.4Hz), 7.44(t, 2H, J=7.5Hz), 7.04(d, 2H, J=8.7Hz), 6.99(d, 2H, J=8.6Hz), 2.82(t, 2H, J=7.3Hz), 2.66(t, 2H, J=7.3Hz)。

【0110】実施例7

【0111】

【化26】



【0112】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

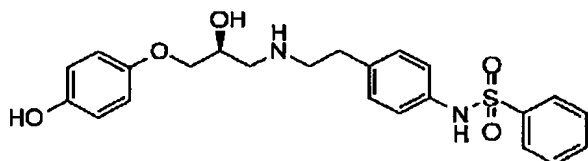
無水メタノール8mLに溶解した実施例6からのアミン406mg(1.47mmol)の溶液を、実施例1からのエポキシド280mg(1.10mmol)で処理した。溶液を窒素中で一夜加熱還流し、室温に冷却して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲ

ル、5:4:1 酢酸エチル:ヘキサン:10%メタノール性水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物282mg(48%)を得た:¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.71(d, 2H), 7.52(m, 1H), 7.1-7.4(7H), 7.06(d, 2H), 7.00(d, 2H), 6.75(d, 2H), 6.70(d, 2H), 5.02(s, 2H), 3.99(m, 1H), 3.82(d, 2H), 2.6-2.9(m, 6H)。

【0113】実施例8

【0114】

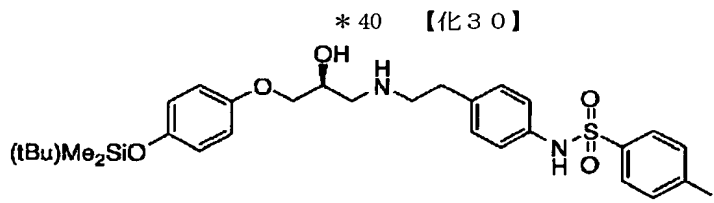
【化27】



【0115】(S)-N-[4-{2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル}フェニル]ベンゼンスルホンアミド
メタノール5mL及びテトラヒドロフラン5mLに溶解した実施例7からのベンジルエーテル282mg(0.529mmol)の溶液を、20%水酸化パラジウム-オン-カーボン100mg上で水素雰囲気中で2時間攪拌した。次いでそれを濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5:4:2 酢酸エチル:ヘキサン:10%メタノール性水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物141mg(60%)を気泡体として得た:¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.71(d, 2H, J=7.1 Hz), 7.52(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.07(d, 2H, J=8.5 Hz), 6.99(d, 2H, J=8.5 Hz), 6.75(d, 2H, J=9.1 Hz), 6.68(d, 2H, J=9.1 Hz), 3.98(m, 1H), 3.82(d, 2H, J=5.4 Hz), 2.6-2.9(m, 6H)。FABMS m/z 443 (M+1)。

【0116】実施例9

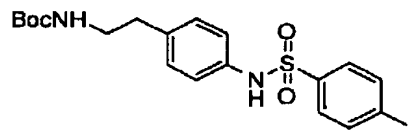
【0117】



【0124】(S)-N-[4-{2-[[2-ヒドロキシ-3-[4-[[[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル}フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミ

※50

*【化28】



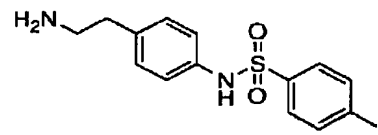
【0118】N-[4-{2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル}フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

10 実施例5と同様の方法で、実施例2のBocアミン及び塩化4-ヨードベンゼンスルホンから表題化合物を調製した:¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.86(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.07(d, 2H), 6.99(d, 2H), 3.27(t, 2H), 2.76(t, 2H), 1.38(s, 9H)。

【0119】実施例10

【0120】

【化29】



【0121】N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

1:1 トリフルオロ酢酸:ジクロロメタンに溶解した実施例9からのBocアミン1.80gの溶液を室温で15分間放置した時点で、TLC分析が反応完了を示した。次に溶液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10:1 メタノール:ジクロロメタンに溶解した15%の濃水酸化アンモニウム)で精製して、表題化合物を結晶固体として得た:¹H NMR(200 MHz, CD₃OD) δ 7.80(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.06(d, 2H), 6.98(d, 2H), 2.81(t, 2H), 2.65(t, 2H)。

【0122】実施例11

【0123】

【化30】

※D

実施例7と同様の方法で、実施例2のエポキシド及び実施例10からのアミンから表題化合物を調製した:¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.82

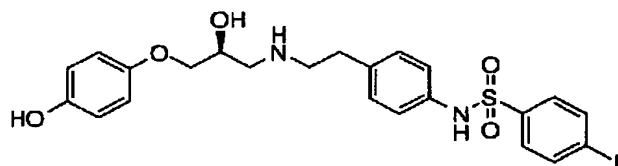
37

(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.79 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.91-2.69 (m, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0125】実施例12

【0126】

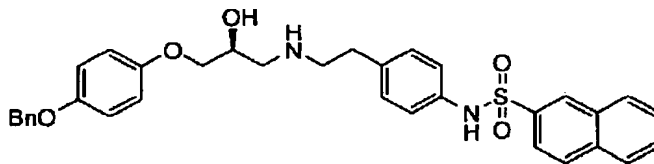
【化31】



【0127】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

実施例11からのシリルエーテルの182mg (0.266mmol) サンプルを3%メタノール性塩酸(塩化アセチル1mLを0℃でメタノール19mLに添加して調製)で処理した。溶液を室温で1時間攪拌後、それを濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 10:1メタノール:ジクロロメタン中の10%の濃水酸化アンモニウム)により精製して、表題化合物106mg (70%)を得た: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.99 (d, 2

*30



【0133】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例11からのCbzアミンを実施例6に記載されていると同様に脱保護化した。その結果生じたアミン及び実施例1からのエポキシドから、実施例7と同様の方法で表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.3 ※

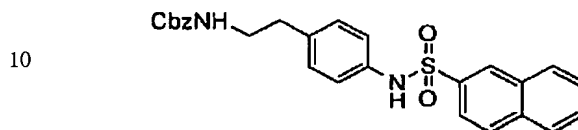
38

*H, J=8.5 Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, J=5.5 Hz), 3.34-2.67 (m, 6H); FAB MS m/z 569 (M+1), 309, 154。

【0128】実施例13

【0129】

【化32】



【0130】N-[4-[2-[[2-(フェニルメトキシカルボニル)アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例3からのCbzアミン及び塩化2-ナフタレンスルホン酸から表題化合物を調製した: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J=1.8, 8.7 Hz), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.99 (s, 4H), 6.77 (広s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.65 (広s, 1H), 3.33 (広q, 2H, J=5.9 Hz), 2.68 (t, 2H, J=7.0 Hz); FAB MS m/z 461 (M+1), 270。

【0131】実施例14

【0132】

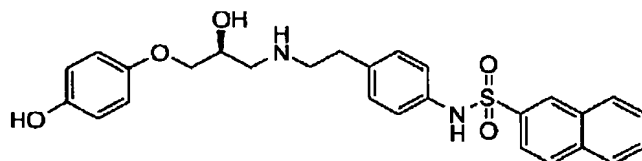
【化33】

※4 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.27 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.04 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.88 (d, 2H, J=9.1 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.1 Hz), 4.99 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.3 Hz), 2.80-2.63 (m, 6H); FAB MS m/z 583 (M+1)。

【0134】実施例15

【0135】

【化34】



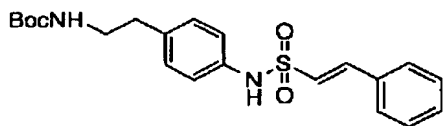
【0136】 (S)-N-[4-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例8と同様の方法で、実施例14からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J=1.9, 8.7 Hz), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.0 Hz), 3.97 (m, 1H), 3.81 (d, 2H, J=5.2 Hz), 2.85-2.68 (m, 6H); FAB MS m/z 493 (M+1)。

【0137】 実施例16

【0138】

【化35】



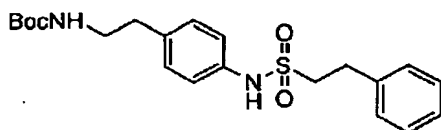
【0139】 N-[4-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-β-スチレンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例4からのBocアミン及び塩化βスチレンスルホンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.11 (s, 4H), 6.77 (d, 1H, J=15.4 Hz), 6.56 (広s, 1H), 4.48 (広s, 1H), 4.10 (広m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.39 (s, 9H)。

【0140】 実施例17

【0141】

【化36】



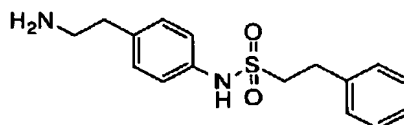
* 【0142】 N-[4-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

10 メタノールに溶解した実施例16からのBocアミン204 mg (0.507 mmol)の溶液を20%水酸化パラジウム上で水素雰囲気下で一夜攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 30%酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物168 mg (82%)を白色固体として得た：¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21 (m, 3H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.96 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.25 (s, 1H), 4.49 (広s, 1H), 3.35-3.24 (m, 4H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.40 (s, 9H)。

【0143】 実施例18

【0144】

【化37】



30 【0145】 N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

実施例10と同様の方法で、実施例17からのBocアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.12 (m, 7H), 7.11 (d, 2H, J=6.8 Hz), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.72 (t, 2H, J=7.4 Hz)。

【0146】 実施例19

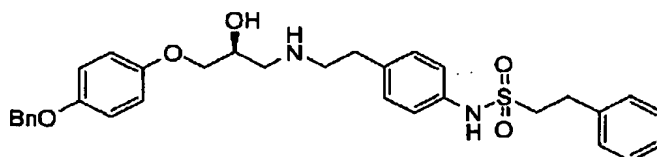
40 【0147】

【化38】

*

41

42



【0148】 (S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

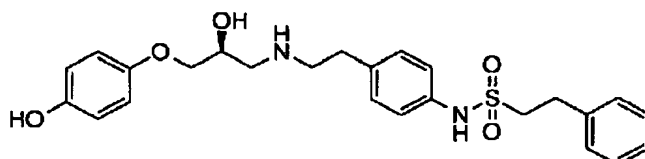
実施例7と同様の方法で、実施例18からのアミン及び及び実施例1からのエポキシドから、表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.09 (m, 14H), 6.88 (d, 2H, J=9.2Hz), 6.81 (d, 2H, J=9.2Hz), 6.72 (dd, 1H, J=8.1, 12.2Hz); FAB MS m/z 561 (M+1)。

* 2Hz), 4.00 (m, 1H), 3.85 (d, 2H, J=5.3Hz), 3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 5H), 2.72 (dd, 1H, J=8.1, 12.2Hz); FAB MS m/z 561 (M+1)。

【0149】 実施例20

【0150】

【化39】



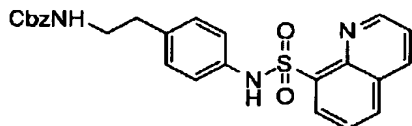
【0151】 (S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド

実施例8と同様の方法で、実施例19からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.15 (m, 7H), 7.11 (d, 2H, J=7.0Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.05 (m, 1H), 3.89-3.83 (重複 dd, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.88-2.82 (m, 3H); FAB MS m/z 471 (M+1)。

【0152】 実施例21

【0153】

【化40】



【0154】 N-[4-[2-[(フェニルメトキシカルボニル)アミノ]エチル]フェニル]-8-キノリンスルホンアミド

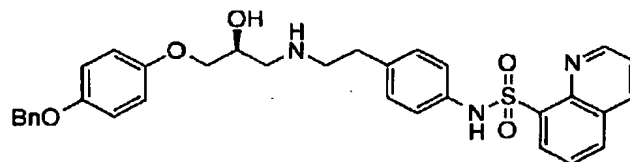
実施例5と同様の方法で、実施例3からのCbzアミン及び塩化8-キノリンスルホン酸から表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.12 (m, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.2 ※50

※ 4 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.94 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.48 (t, 2H); FAB MS m/z 462 (M+1)。

【0155】 実施例22

【0156】

【化41】



【0157】 (S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-8-キノリンスルホンアミド

実施例21からのCbzアミンを実施例6に記載されていると同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例1からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.12 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.3-7.5 (m, 7H), 7.07 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 5.04 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.82

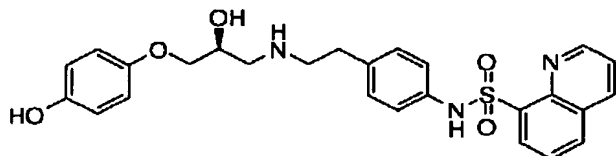
43

(d, 2H, J=5.4Hz), 2.5-2.9 (m, 6H); FAB MS m/z 584 (M+1)。

【0158】実施例23

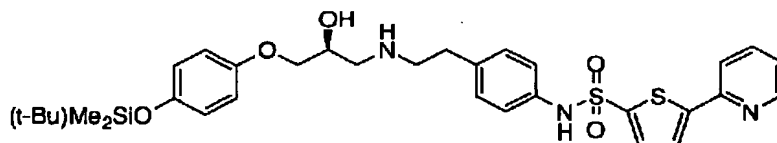
【0159】

【化42】



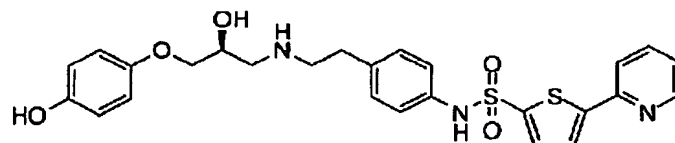
【0160】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-8-キノリンスルホンアミド

実施例8と同様の方法で、実施例22からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.95 (s, 1H), 9.12 (m, 1H), 8.48 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.30 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.24 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.52 (m, 2H), 7.07 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 3.98 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.4Hz), 3.34 (s, 1H), 2.6 *



【0166】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[4-[[[1,1-ジメチルエチル]ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-5-(ピリジン-2-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

実施例24からのBocアミンを実施例10に記載されているのと同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例2からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.80 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, ※



【0169】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-5-[2-(ピリジン-2

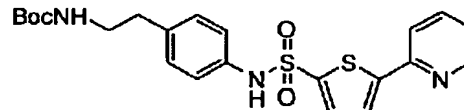
44

*-2.9 (m, 6H); FABMS m/z 494 (M+1)。

【0161】実施例24

【0162】

【化43】



10 【0163】N-[4-[2-[[[1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-5-(ピリジン-2-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例4からのBocアミン及び塩化5-(ピリジン-2-イル)-2-チオフェンスルホンイルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.81 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.41 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.11 (s, 4H), 3.18 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.67 (t, 2H, J=7.1Hz), 1.38 (s, 9H); FAB MS m/z 460 (M+1)。

【0164】実施例25

【0165】

【化44】

※ J=4.1Hz), 7.39 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.0Hz), 3.99 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.4Hz), 2.7-2.9 (m, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0167】実施例26

【0168】

【化45】

★-イル)チオフェン]スルホンアミド

実施例12と同様の方法で、実施例25からのシリルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (40

★50

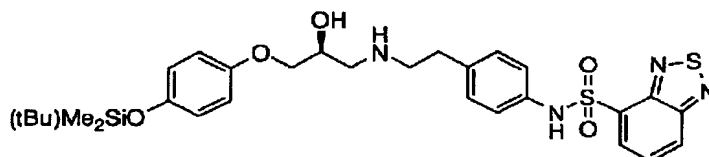
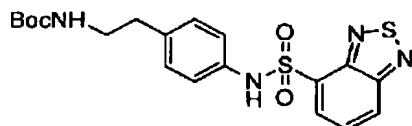
45

0MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.40 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.29 (m, 1H), 7.13 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.1Hz), 3.99 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, J=5.4Hz), 2.7-2.9 (m, 6H). FAB MS m/z 526 (M+1).

【0170】実施例27

【0171】

【化46】



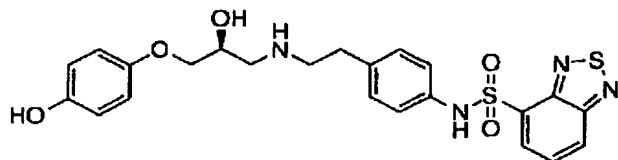
【0175】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[4-[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)-スルホンアミド

実施例27からのBocアミンを実施例10に記載されていると同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例2からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.15 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J=7.2, 8.7Hz), 6.97 (s, 4H), 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.69 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.88 (m, 1H), 3.80 (d, 2H, J=5.1Hz), 2.6-2.85 (m, 6H), 0.99 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

【0176】実施例29

【0177】

【化48】



【0178】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3

46

* 【0172】N-[4-[2-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)スルホンアミド

実施例5と同様の方法で、実施例4からのBocアミン及び塩化ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール-4-スルホニルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, J=7.1, 8.7Hz), 7.04 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J=7.0Hz), 1.37 (s, 9H); FABMS m/z 435 (M+1)。

* 【0173】実施例28

【0174】

【化47】

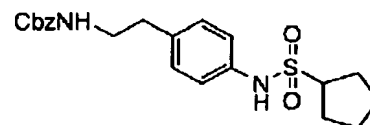
※-チアジアゾール)スルホンアミド

実施例12と同様の方法で、実施例28からのシリルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.18 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J=7.1, 8.7Hz), 6.97 (s, 4H), 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.1Hz), 4.89 (m, 1H), 3.80 (d, 2H, J=5.0Hz), 2.6-2.8 (m, 6H). FAB MS m/z 501 (M+1), 309。

【0179】実施例30

【0180】

【化49】



40

【0181】N-[4-[2-[[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]フェニル]シクロペンタンスルホンアミド

S. N. Bhattacharyaら, J. Chem. Soc. (C), 1265-1267の手法に従って、下記のように塩化シクロペンタンスルホニルを調製した。0℃でヘキサン5mLに溶解した塩化スルフリル2.7g (1.6mmol, 20mmol)の溶液に、エーテルに溶解した2M塩化シクロペンチルマグネシウム5mL (10mmol)の溶液を15分間に亘って加え

※50

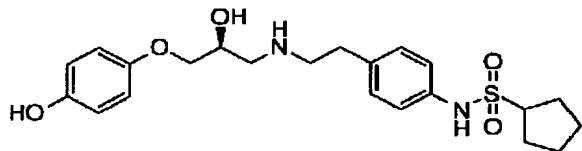
47

た。反応混合物を室温に暖めて、一夜攪拌した。混合物を0℃に再冷却し、エーテルの5 mL部分を加え、次いで水10 mL部分を加えた。層を分離させ、有機相を水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、塩化シクロペンタンスルホン1.12 g (70%)を得た。この化合物をさらに精製することなく用いて、実施例5と同様の方法で実施例3からのCbzアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.30 (m, 5H), 7.13 (s, 4H), 6.44 (広s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.74 (広s, 1H), 3.50-3.39 (m, 3H), 2.76 (広t, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H)。FAB MS m/z 403 (M+1)。

【0182】実施例3.1

【0183】

【化50】



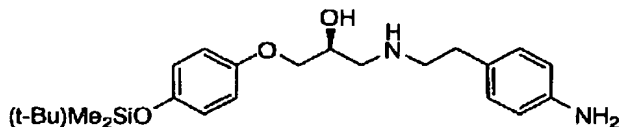
【0184】(S)-N-[4-{2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル}フェニル]シクロペンタンスルホンアミド

実施例6、7及び8に記載の方法に従って、実施例30からのCbzアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (s, 4H), 6.75 (d, 2H, J=9.1 Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.85 (d, 2H, J=5.3 Hz), 3.49 (m, 1H), 2.95-2.73 (m, 6H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H); FAB MS m/z 435 (M+1)。

【0185】実施例3.2

【0186】

【化51】



【0187】(S)-N-[2-{4-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)amino}ethyl]aniline

実施例7と同様の方法で、実施例2からのエポキシド及び2-(4-アミノフェニル)エチルアミンから表題化

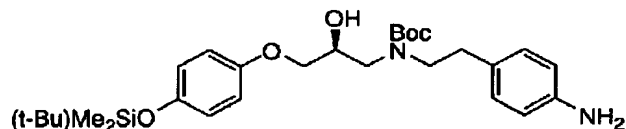
48

合物を調製した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル, 10%メタノール:ジクロロメタン）で精製して表題化合物を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, 2H), 6.72 (s, 4H), 6.61 (d, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.55 (広s, 1H), 2.91-2.66 (m, 6H), 2.00 (広s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

【0188】実施例3.3

10 【0189】

【化52】



【0190】(S)-N-[2-{4-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)amino}ethyl]aniline

20

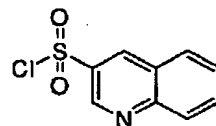
0℃でTHF 50 mLに溶解した実施例32からのアミン2.14 g (1.12 mmol)の溶液に、THF 10 mLに溶解したジ-tert-ブチルジカルボネートの溶液を加えた。反応混合物を0℃で4.5時間攪拌し、次いで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル, 40%酢酸エチル:ヘキサン）で精製して表題化合物2.23 g (84%)を油として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00-6.90 (広m, 2H), 6.73 (s, 4H), 6.61 (d, 2H, J=8.3 Hz), 4.06 (広m, 1H), 4.90-4.75 (広m, 2H), 3.44-3.28 (広m, 4H), 2.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

30

【0191】実施例3.4

【0192】

【化53】



40

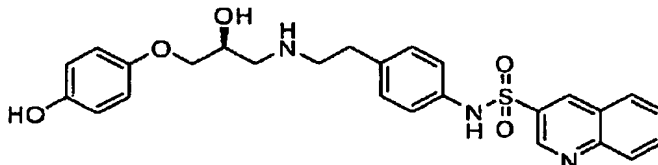
【0193】塩化3-キノリンスルホン

無水エーテル250 mLに溶解したn-ブチルリチウム（ヘキサンに溶解した2.5 M 20 mL, 50 mmol）の溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却し、10分間に亘ってエーテル50 mLに溶解した3-ブロモキノリン（5.0 g, 24 mmol）の溶液で処理した。その結果生じたスラリーを-78℃で15分攪拌し、次いで-78℃に冷却した無水エーテル500 mLに溶解した塩化スルフルル（7 mL, 100 mmol）

50

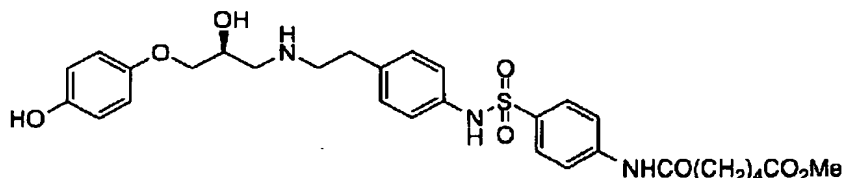
の溶液中に迅速にカニューレ注入した。その結果生じた橙色スラリーを -78°C で30分攪拌し、次いで 0°C に30分かけて温め、減圧下で濃縮し、濃厚な半固体黄色塊とし、これを水と酢酸エチルの間に分配した。重炭酸ナトリウムを添加後、水性層を取り出し、さらに50mLの酢酸エチルで抽出した。併合有機抽出物を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して黄色油とした。フラッシュクロマトグラフィー(5%、次いで25%EtOAc-ヘキサン溶離液)により黄色油約2gを得て、これを放置して結晶化させた。ヘキサンで粉砕して、表題化合物

*10



【0196】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

塩化メチレン4mLに溶解した実施例33からのTBS-保護化アニリン(260mg, 0.50mmol)及びピリジン(50 μ L, 0.60mmol)の溶液に、塩化3-キノリンスルホン(118mg, 0.52mmol)を加えた。赤色溶液を室温で1時間攪拌して、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール2mLに溶解し、メタノールに溶解したHClの3%溶液約5mLを加えた。室温で2時間攪拌後、溶液を濃縮し、残渣を10%メタノール性水酸化アンモニウム5mLに溶解した。溶媒を真空除去後、残渣を直接シリカゲルカラムに用いた。5:4:1 EtOAc:ヘキサン:10%メタノール性NH₄OHで溶離して、表題化合物186mg ※



【0199】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[[5-メトキシカルボニル]ペンタノイル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

ピリジン0.314mL(3.88mmol)及び塩化4-ニトロベンゼンスルホン(454.3mg(2.05mmol))を、 0°C でジクロロメタンに溶解した実施例33からのBoc保護化アミン(1g, 1.94mmol)の溶液に加えた。2時間攪拌し続けた後、EtOAc(40mL)で希釈し、3M塩酸(2 \times 10mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2 \times 10mL)及び

★50

*250mgを白色固体として得た: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-6 DMSO) δ 9.42 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 9.32 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.28 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.11 (見かけ t, 1H), 7.94 (見かけ t, 1H)。

【0194】実施例35

【0195】

【化54】

※(0.38mmol, 収率76%)をオフホワイト色固体として得た: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 9.02 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.67 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.97 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.86 (見かけ t, 1H), 7.66 (見かけ t, 1H), 7.04 (2重複d, 4H), 6.72 (d, 2H, $J=9.1\text{ Hz}$), 6.67 (d, 2H, $J=9.1\text{ Hz}$), 3.98 (m, 1H), 3.81 (d, 2H, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.84 (m, 3H), 2.72 (m, 3H)。FAB MS m/z 494 ($M+1$)。

【0197】実施例36

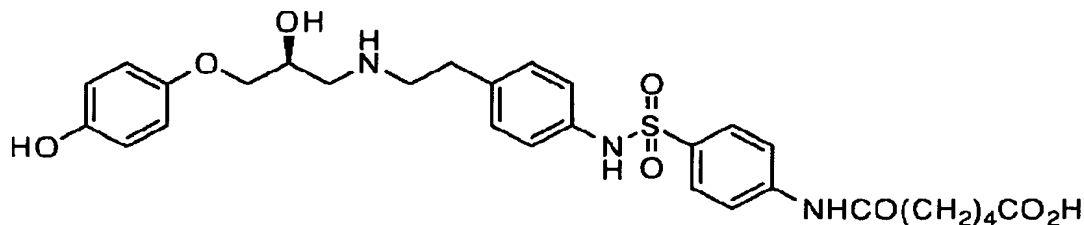
【0198】

【化55】

★ブライン(20mL)で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、メタノール(20mL)に溶解し、水素雰囲気中で16時間、水酸化パラジウム-オン-カーボン350mgで処理した。反応物をメタノール(60mL)で希釈し、濾過し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 2%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、アミン888mg(68%)を得た。

【0200】 0°C でジクロロメタン(0.5mL)に溶解した上記のように調製したアミン60.5mg(0.09mmol)及びピリジン0.016mL(0.2mmol)の溶液に、塩化モノメチルアジビル(0°C で3

0分間ジクロロメタンに溶解したモノメチルアジペート 0.015 mL (0.1 mmol)、塩化オキサリル 0.050 mL (ジクロロメタン中の2M溶液, 0.1 mmol) 及びDMF (1滴) から調製、0.1 mmol の溶液を加えた。1時間後、反応物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、上記と同様に反応を進めて、上記と同一の溶媒系を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望のアミン67 mgを得た。その物質をTHF (1 mL) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム0.088 mL (THF中の1M, 0.088 mmol) で処理した。2時間攪拌後、溶液をEtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、EtOAc (2×5 mL) で逆抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 5%メタノール/ジクロロメタン) で精製して、フェノール50 mg (70%) を得た。



【0204】 (S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[[[5-ヒドロキシカルボニル]ペンタノイル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

THF/水 (2 mL, 1/1) に溶解した実施例36からのBOC保護化フェノール性メチルエステル90 mg (0.129 mmol) の溶液に水酸化リチウム-水和物27 mg (0.645 mmol) 加え、16時間攪拌し続けた後、混合物を3M塩酸で中和して、濃縮し、mp 1 c (35 水 (0.1% TFA) / 65 メタノール) で精製して、酸86 mgを得た。22 mg (0.032 mmol) 部分を室温で30分間、トリフルオロ酢酸/ ※



【0207】 (S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-[[[5-ヒドロキシカルボニル]ペンタノイル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

クロロホルム (0.5 mL) 中に-40℃で懸濁した4-クロロスルホンベンゼンイソシアネート50 mg (0.23 mmol) の懸濁液に、ヘキシルアミン0. ★50

* 【0201】 11 mg (0.0157 mmol) 部分を周囲温度で20分間、メタノール (4.5 mL) に溶解した1M塩酸で処理し、その後濃縮し、分取TLC (シリカゲル, 10%メタノール (1%水酸化アンモニウム) / ジクロロメタン) で精製して、表題化合物5 mg (53%) を得た: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.66-7.62 (m, 4H), 7.08 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.6 Hz), 6.74 (d, 2H, J=9.6 Hz), 6.67 (d, 2H, J=9.6 Hz), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 6H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 4H)。

【0202】 実施例37

【0203】

【化56】

※ジクロロメタン (1/1, 2 mL) で処理後、濃縮し、mp 1 c (60 水 (0.1% TFA) / 40 メタノール) で精製して、表題化合物17 mg (90%) を得た: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.67 (m, 4H), 7.18-7.05 (m, 4H), 6.80-6.68 (m, 4H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 4H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 4H)。

【0205】 実施例38

【0206】

【化57】

★ 23 mL (クロロホルム中の1M溶液, 0.23 mmol) を加えた。周囲温度に暖めながら16時間攪拌し続けた後、混合物を0℃に冷却し、ジクロロメタン (1 mL) に溶解したピリジン0.032 mL (0.4 mmol) を含む実施例33からのBOC保護化アミン (100 mg, 0.193 mmol) の溶液を加えた。3時間後、溶液をEtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10

ml) で洗浄して、EtOAc (2×5ml) で逆抽出し、ブライン (10ml) で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、分取 tlc (シリカゲル, 2%メタノール/ジクロロメタン) で精製し、尿素 80 mg を得た。これを周囲温度で 20 分間、メタノール性 1M 塩酸 (4.5ml) で処理後、濃縮して、分取 tlc (シリカゲル, 15%メタノール (1%水酸化アンモニウム) /ジクロロメタン) で精製して、表題化合物 53.6mg (47%) を得た: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.58 (d, 2H, J=8Hz), 7.42 (d, 2H, J=8Hz), 7.09 (d, 2H, J=8Hz), 7.01 (d, 2H, J=8Hz), 6.7 *

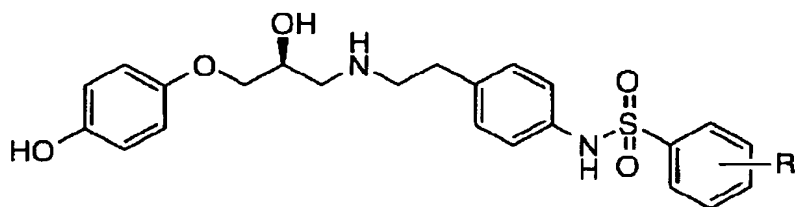
* 8-6.65 (m, 4H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.15 (t, 2H, J=7.2Hz), 2.87-2.65 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 6H), 0.92-0.88 (m, 3H)。

【0208】実施例 1~38 に記載の方法に従って、表 1 及び 2 に列挙した化合物を調製した。

【0209】表 1

10 【0210】

【化 58】



【0211】

【表 1】

実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
39	4-Me	2.34 (s, 3H)
40	4-OMe	3.79 (s, 3H)
41	4-Et	2.65 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz)
42	4-n-プロピル	2.60 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.60 (hex, 2H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)
43	4-tert-ブチル	1.29 (s, 9H)
44	2,4,6-トリメチル	2.24 (s, 3H), 2.54 (s, 6H)
45	4-イソプロピル	1.21 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 2.90 (quint, 1H, $J = 6.9$ Hz)
46	4-Cl	7.67 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz)
47	3,4-ジクロロ	7.82 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.63-7.57 (m, 2H)
48	4-F	7.77-7.74 (m, 4H), 7.19 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz)
49	4-CF ₃	7.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz)
50	3,5-ビストリフルオロメチル	8.18 (s, 2H), 8.15 (s, 1H)
51	2-Cl	7.99 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.7$ Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 1H)
52	2-NO ₂	7.85 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz)
53	3-NO ₃	8.50 (t, $J = 2.0$ Hz), 8.37 (dt, 1H, $J = 1.1, 8.2$ Hz), 8.04 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.9$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz)
54	4-NO ₂	8.30 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz)

55	2-F	7.79 (dt, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H)
56	3-CF ₃	7.98-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.68 (t, 1H, J = 7.5 Hz)
57	3-Cl	7.70 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 7.61 (dt, 1H, J = 1.3, 8.0 Hz), 7.54 (dq, 1H, J = 1.1, 8.0 Hz), 7.43 (t, 1H, J = 8.0 Hz)
58	3-Me	7.54 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.36-7.29 (m, 2H)
59	2,3,4,5,6-ペンタメチル	2.52 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H)
60	4-Ph	7.78 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (t, 3H)
61	2,5-ジクロロ	7.95 (s, 1H), 7.50 (s, 2H)
62	2,4-ジクロロ	7.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.6 Hz)
63	2,3-ジクロロ	7.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8.1 Hz)
64	4-CN	7.85 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz)
65	2-Cl, 3-F	7.81 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, J = 8.8 Hz)
66	3,4-ジクロモ	7.93 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz)
67	2,6-ジクロロ	7.45 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.2 Hz)
68	3,5-ジクロロ	7.61 (s, 3H)
69	3,4-ジメトキシ	3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)
70	2-CF ₃	8.03 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.70-7.64 (m, 2H)

71	2,3,5,6-テトラメチル	7.14 (s, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.22 (s, 6H)
72	4-Br	7.62 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 9.0 Hz)
73	4-OH	7.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.77 (重複 d, 4H)
74	4-NHCOMe	2.12 (s, 3H)
75	4-NHCOEt	2.38 (q, 2H, J = 8Hz), 1.18 (t, 3H, J=8Hz)
76	4-NHCOCHMe ₂	2.63-2.57 (m, 1H), 1.27 (d, 6H, J=7.2Hz)
77	4-NHCO-nHex	2.35 (t, 2H, J = 8Hz), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 6H), 0.91-0.88 (m, 3H)
78	4-NHCOCH ₂ CO ₂ Me	3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 2H)
79	4-NHCOCH ₂ CO ₂ H	3.42 (s, 1H) エノール型
80	4-NHCO(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	3.66 (s, 3H), 2.68-2.65 (m, 4H)
81	4-NHCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	2.65 (s, 4H)
82	4-NHCO(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	3.62 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H)
83	4-NHCO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	2.45 (t, 2H, J = 8Hz), 2.37 (t, 2H, J = 8Hz), 1.98-1.90 (m, 2H)
84	4-NHCO(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	4.07 (q, 2H, J=8Hz), 2.36 (t, 2H, J = 8Hz), 2.31 (t, 2H, J = 8Hz), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J= 8Hz)
85	4-NHCO(CH ₂) ₆ CO ₂ Me	3.61 (s, 3H), 2.36 (t, 2H, J =8 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 8Hz), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H)
86	4-NHCOPh	7.90 (d, 2H, J = 8Hz), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H)
87	4-NHCO ₂ Me	3.72 (s, 3H)

【0214】

【表4】

88	4-NHCO ₂ Et	4.66 (q, 2H, J = 8Hz), 1.28 (t, 3H, J = 8Hz)
89	4-NHCO ₂ CH ₂ Ph	7.4-7.27 (m, 5H), 5.16 (s, 2H)
90	4-NHCO ₂ CHMe ₂	4.97-4.88 (m, 1H), 1.28 (d, 6H, J = 7.2Hz)
91	4-NHCO ₂ CH ₂ CO ₂ Me	4.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)
92	4-NHCONH-nPro	3.13 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.55-1.48 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 8Hz)
93	4-NHCONHCHMe ₂	3.90-3.80 (m, 1H), 1.15 (d, 6H, J = 6.4Hz)
94	4-NHCONH-cHex	3.53 (m, 1H), 1.92-1.15 (m, 10H)
95	4-NHCONH-CH ₂ CO ₂ Me	3.95 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)
96	3-NHCOEt	8.09 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.34-7.43 (m, 2H), 2.37 (q, 2H, J = 8 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 8 Hz)
97	3-NHCO-nPro	2.32 (t, 2H, J = 8Hz), 1.70 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 8 Hz)
98	3-NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	3.63 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.60-1.74 (m, 4H),
99	3-NHCO(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	4.09 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.32 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)
100	3-NHCOPh	7.90 (s, 2H, J = 8 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H)

【0215】表2

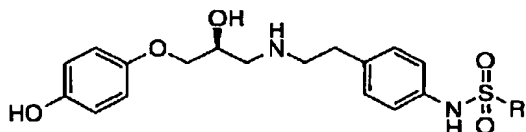
【0216】

【化59】

* 【0217】

【表5】

*



実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
101	Me	2.89 (s, 3H)
102	Et	3.02 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)
103	n-プロピル	1.79 (hex, 2H, $J = 7.7$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)
104	n-ブチル	1.89 (m, 2H), 1.38 (hex, 2H, 7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)
105	CH_2Ph	HBr 塩 : 7.32-7.24 (m, 7H), 4.37 (s, 2H)
106	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	7.24-7.10 (m, 9H), 2.07 (m, 2H)
107	ナフト-1-イル	8.72 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz)
108	チオフェン-2-イル	7.68 (dd, 1H, $J = 0.9, 4.4$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 7.04 (m, 1H)
109	ピリジン-2-イル	8.63 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.95 (m, 2H), 7.54 (m, 1H)
110	ピリジン-3-イル	8.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.74 (dd, 1H, $J = 1.5, 5.1$ Hz), 8.26 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 5.1, 8.2$ Hz)
111	2-メチルチオベンゾチアゾール-5-イル	8.09 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.4$ Hz), 2.79 (s, 3H)
112	キノリン-6-イル	8.95 (dd, 1H, $J = 1.7, 4.3$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 4.3, 8.4$ Hz)
113	1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル	7.71 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)

114	インドリン-5-イル	7.32 (m, 2H), 6.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 8.7 Hz)
115	1-アセチルインドリン-5-イル	8.09 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.55 (m, 2H), 4.12 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.16 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.20 (s, 3H)
116	3-アセチルインドリン-5-イル	8.30 (重複 s, 1H, 及び d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 1.7, 8.4 Hz), 2.50 (s, 3H)
117	オキシインドール-5-イル	7.61 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.34 (s, 2H)
118	インドール-5-イル	8.00 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 3.3 Hz)
119	ベンゾチオフェン-5-イル	8.04 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.37 (m, 2H)
120	ベンゾチオフェン-2-イル	7.86 (見かけ t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (m, 2H)
121	ベンゾフラン-2-イル	7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.43 (見かけ dt, 1H, J = 1.3, 7.2 Hz), 7.30 (m, 2H)
122	5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフト-2-イル	7.40 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.76 (m, 4H), 1.73 (m, 4H)
123	1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル	7.29 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.01 (s, 2H)
124	1, 4-ベンゾジオキサソ-6-イル	7.19 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.21 (m, 4H)
125	1, 2-ベンゾイソキサソール-5-イル	7.8 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J = 8 Hz)

【0219】

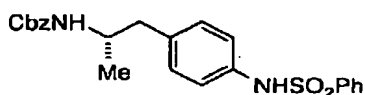
【表7】

126	2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル	7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, J = 8.5, 2Hz), 4.8 (t, 2H, J = 9 Hz), 3.19 (t, 2H, J = 9 Hz)
-----	----------------------	--

【0220】実施例127

【0221】

【化60】



【0222】(S)-N-[4-[2-[(フェニルメ * 50

* トキシカルボニル) アミノ] プロピル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

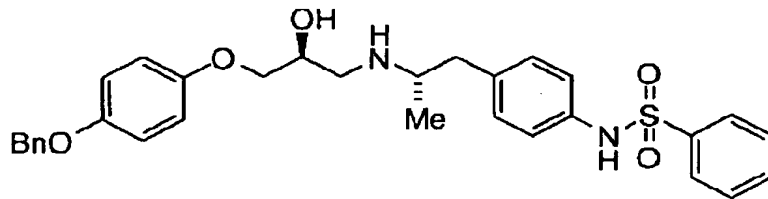
メタノール100mL中の4-アミノ-D-フェニルアラニン水和物3.00g(16.6mmol)のスラリーを、塩化水素ガスをフラスコ中に発泡させながら加熱還流した。2時間後、反応混合物を室温に冷却し、窒素で洗い流して、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン

67

(THF) 140 mL及び水50 mLの混合物120 mLに溶解し、重炭酸ナトリウム9.15 g (49.8 mmol)を少しずつ用いて20分間処理した。THF-水混合物の残りの70 mLに溶解したジ-*t*-ブチルジカルボネート18 gの溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濾過し、濃縮した。残渣を水とジクロロメタンの間に分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、対応するN-Bocメチルエステル5.17 g (79%)を得た。

【0223】上記の化合物の4.28 g (10.9 mmol)部分をTHF 50 mLに溶解し、THFに溶解した2 Mホウ水素化リチウム溶液11 mL (22 mmol)で処理した。反応混合物を一晩攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液5 mLを加えて停止し、濃縮した。残渣を水及び酢酸エチル間に分配した。水性相を酢酸エチルで抽出し、併合有機相を硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。その結果生じた物質をジクロロメタン50 mLに溶解し、0℃に冷却して、トリエチルアミン1.8 mL及び塩化メタンスルホン0.90 mLで処理した。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、5%塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。その結果生じた半固体を直ちにジクロロメタン150 mLに溶解し、トリフルオロ酢酸30 mLで処理した。1.5時間後、溶液を濃縮した。残渣をエタノール70 mLに溶解し、酢酸ナトリウム5.0 g (49 mmol)を加えた。混合物を、20%水酸化パラジウム-オン-カーボン1 g上で30 psiの水素中で24時間攪拌した。それをCeliteを通して濾過し、濃縮した。フラッシュクロ

* 30



【0227】(S,S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルメトキシ)プロピル]アミノ]プロピル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例127からのCbzアミンを実施例6に記載されていると同様に脱保護化した。実施例7と同様の方法で、その結果生じたアミン及び実施例1からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H, J=7.1 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.06 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7. ※

68

* マトグラフィー (4 : 1 ジクロロメタン : メタノール中 10%の濃水酸化アンモニウム) により (2S)-1-(4-アミノフェニル)プロピル-2-アミン2.01 gを得た。

【0224】上記の化合物の451 mg (3.0 mmol)部分をクロロホルム20 mL及びDMF 2 mLに溶解して、0℃に冷却した。トリエチルアミン (304 mg, 0.420 mL, 3.0 mmol)を加え、その後ベンジルクロロホルメート512 mg (0.428 mL, 3.0 mmol)を滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、その後一夜室温まで温めた。次にそれを酢酸エチル及び水の間に分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、対応するN-Cbz誘導体138 mgを得た。この化合物を実施例5に記載の方法に従って塩化ベンゼンスルホンで処理して、表題化合物を得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.2-7.5 (m, 8H), 7.00 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.48 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H, J=6.8, 13.5 Hz), 1.55 (s, 1H), 1.04 (d, 3H, J=6.7 Hz)。FAB MS m/z 425 (M+1)。

【0225】実施例128

【0226】

【化61】

※ 00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.02 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, J=5.1 Hz), 2.85 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, J=6.8, 13.2 Hz), 2.56 (m, 2H), 1.03 (d, 3H, J=6.3 Hz)。FAB MS m/z 547 (M+1)。

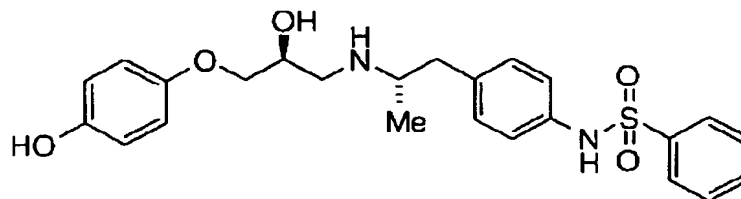
【0228】実施例129

【0229】

【化62】

69

70



【0230】(S, S)-N-[4-[2-[[2-(4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]プロピル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

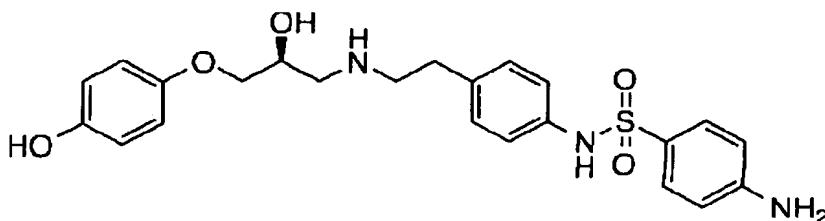
実施例8と同様の方法で、実施例128からのベンジルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.75 (d, 2 *

*H, J=9.0Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0Hz), 3.93 (m, 1H), 3.82 (d, 2H, J=5.2Hz), 2.88 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H, J=6.6, 13.2Hz), 2.57 (m, 2H), 1.04 (d, 3H, J=6.3Hz)。FAB MS m/z 457 (M+1)。

【0231】実施例130

【0232】

【化63】



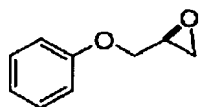
【0233】(S)-N-[4-[2-[[2-(4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-アミノベンゼンスルホンアミド

メタノール5mLに溶解した実施例54からのニトロ誘導体67mg (0.14mmol)の溶液を20%水酸化パラジウム-オン-カーボン上で水素雰囲気下で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して表題化合物36mg (59%)を得た：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.39 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.75 (d, 2H, J=9.1Hz), 6.68 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.56 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.04 (m, 1H), 3.89-3.82 (重複d, 2H), 2.97-2.77 (m, 6H)。

【0234】実施例131

【0235】

【化64】



【0236】(S)-2-フェノキシメチルオキシラン
実施例1と同様の方法で、フェノールから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

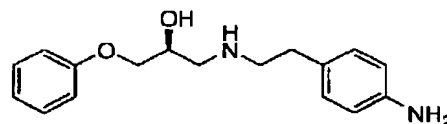
δ 7.28 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 6. ※50

※91 (d, 2H), 4.20 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.73 (dd, 1H)。

【0237】実施例132

【0238】

【化65】



【0239】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミン

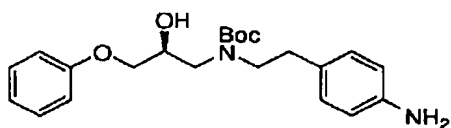
実施例7と同様の方法で、実施例131からのエポキシド及び2-(4-アミノフェニル)エチルアミンから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 (t, 2H, J=8.0Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.93 (t, 1H, J=7.4Hz), 6.87 (d, 2H, J=7.8Hz), 6.61 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, 2H, J=5.4Hz), 3.57 (広s, 1H), 2.90-2.71 (m, 6H), 1.85 (広s, 3H)。

【0240】実施例133

【0241】

【化66】

71

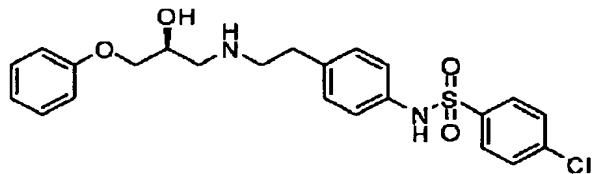


【0242】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル 実施例 33 と同様の方法で、実施例 132 からのアミン及びジ-*t*-ブチルジカルボネートから表題化合物を調製した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, 2H, J=8.0 Hz), 6.96-6.87 (m, 5H), 6.59 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.10 (広m, 1H), 3.94 (広m, 1H), 3.84 (広m, 1H), 3.56 (広s, 1H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.78 (広m, 2H), 1.55 (広s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0243】実施例 134

【0244】

【化 67】



【0245】(S)-N-[4-[2-[(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)アミノ]エチル]フェニル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン 5 mL に溶解した実施例 133 から 30
の BOC-保護化アニリン (96 mg, 0.25 mmol) 及びピリジン (50 μl, 0.6 mmol) の溶液に、塩 *

72

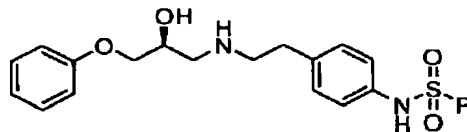
* 4-クロロベンゼンスルホン (57 mg, 0.27 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で室温で一夜攪拌した。赤色溶液を真空濃縮し、残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液 2:3 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、オフホワイト色固体 133 mg (98%) を得た。この N-BOC スルホンアミド (130 mg, 0.227 mmol) を塩化メチレン 3 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 mL を加えた。室温で 1 時間攪拌後、溶液を濃縮し、残渣をシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー (溶離液 10:90:1 メタノール/塩化メチレン/30% 水酸化アンモニウム) により精製して、表題化合物 130 mg (99%) を得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, 2H, J=9 Hz), 7.47 (d, 2H, J=9 Hz), 7.27 (t, 2H, J=9 Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.94 (dd, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.94 (m, 2H)。

【0246】実施例 131 ~ 134 に記載の方法に従って、表 3 に列挙した化合物を調製した。

【0247】表 3

【0248】

【化 68】



【0249】

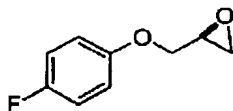
【表 8】

実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
135	Ph	7.72 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.44 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz)
136	4-フルオロフェニル	7.75 (dd, 2H, $J = 5.1, 8.9$ Hz), 7.17 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz)
137	4-ブロモフェニル	7.62 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz)
138	2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル	4.56 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 3.15 (t, 2H, $J = 9$ Hz)
139	1-アセチルインドリン-5-イル	8.08 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.13 (t, 2H, $J = 8.7$), 2.18 (s, 3H)
140	ベンゾチオフェン-2-イル	7.87 (見かけ t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.42 (m, 2H)

【0250】実施例141

【0251】

【化69】



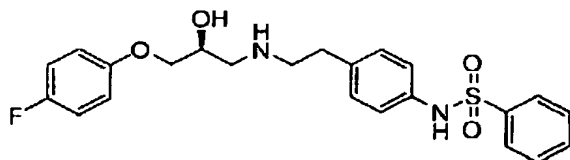
【0252】(S)-2-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]オキシラン

実施例1と同様の方法で、4-フルオロフェノールから表題化合物を調製した： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.95 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H, $J = 3.0, 11.0$ Hz), 3.88 (dd, 1H, $J = 5.7, 11.0$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H, $J = 2.6, 5.0$ Hz)。

【0253】実施例142

【0254】

【化70】



* 【0255】(S)-N-[4-[2-[[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例7と同様の方法で、実施例6からのアミン及び実施例141からのエポキシドから表題化合物を調製した： ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.93 (m, 2H), 3.1-3.28 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9-7.16 (m, 8H), 7.5 (m, 3H), 7.74

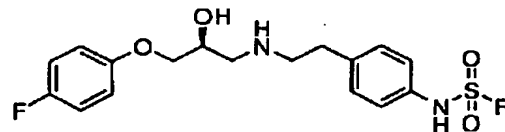
(d, $J = 7$ Hz, 1H); FAB-MS m/z 445 ($M+1$)。

【0256】実施例141～142に記載の方法に従って、表4に列挙した化合物を調製した。

【0257】表4

【0258】

【化71】



*
40

【0259】

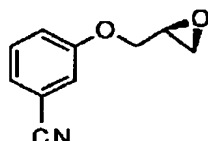
【表9】

実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
143	4-メチルフェニル	2.33 (s, 3H)
144	4-メトキシフェニル	7.63 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 3.79 (s, 3H)
145	4-ニトロフェニル	8.29 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.91 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz)
146	4-ブロモフェニル	7.62 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz)
147	4-ヨードフェニル	7.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz)
148	キノリン-3-イル	9.01 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.71 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (見かけ td, 1H), 7.71 (見かけ t, 1H)
149	1,3-イソゾキサゾール-5-イル	7.27 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 7$ Hz)

【0260】実施例150

【0261】

【化72】



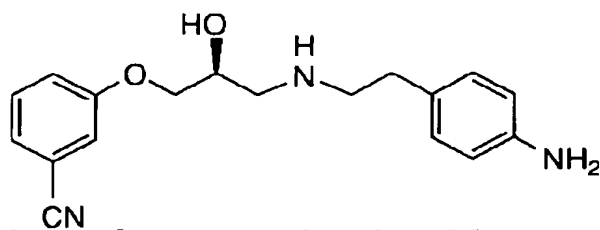
【0262】(S)-2-[[3-シアノフェノキシ]メチル]オキシラン

実施例1と同様の方法で、3-シアノフェノールから表題化合物を調製した： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.27 (dd, 1H, $J = 2.7, 11.1$ Hz), 3.89 (dd, 1H, $J = 6.0, 11.1$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.90 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H, $J = 2.6, 4.8$ Hz)。

【0263】実施例151

【0264】

【化73】



【0265】(S)-N-[4-{2-[[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]oxy]ethyl}phenyl]propan-1-amine

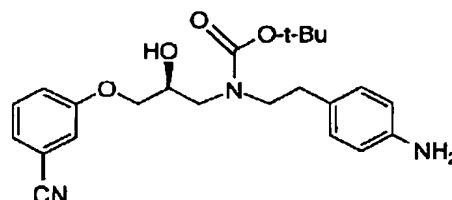
* キシー-3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]アミン

実施例7と同様の方法で、2-(4-アミノフェニル)エチルアミン及び実施例150からのエポキシドから表題化合物を調製した： ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.44 (t, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.97 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.04 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.71 (m, 3H)。

【0266】実施例152

【0267】

【化74】



【0268】(S)-N-[2-{4-(4-アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-(3-シアノフェノキシ)プロピルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

実施例33と同様の方法で、実施例151からのアミン及びジ-*t*-ブチルジカルボネートから表題化合物を調製した： ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.44 (t, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.99 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 4.08

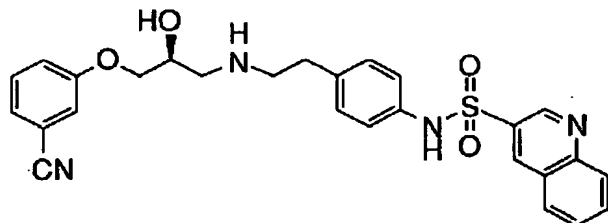
77

(m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 1.42 (s, 9H).

【0269】実施例153

【0270】

【化75】

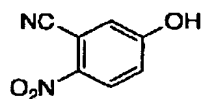


【0271】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(3-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド
実施例134と同様の方法で、実施例152からのアミン及び実施例34からの塩化3-キノリンスルホンルから表題化合物を調製した。粗製生成物質をトリフルオロ酢酸で処理して、Boc基を除去した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.01 (d, 1H, J=2.2Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.2Hz), 8.05 (dd, 2H), 7.90 (t, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.06 (dd, 4H, J=8.6, 21.6Hz), 4.03 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.73 (m, 3H); FAB-MS m/z 503 (M+1)。

【0272】実施例154

【0273】

【化76】



【0274】3-シアノ-4-ニトロフェノール
0℃でジクロロメタン5mL中にE. Elslagerら, J. Heterocyclic Chem. 1972, 9, 759-773の手法に従って調製した5-フェニルメトキシ-2-ニトロベンズニトリル578mg (2.28mmol)の0℃溶液に、ジクロロメタンに溶解した三臭化ホウ素の1.0M溶液2.6mL (2.62mmol, 1.15当量)を加えた。反応混合物を3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、1N硫酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮し、表題化合物357mg (96%)を得て、これをさらに精製せずに用いた：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.17 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.7Hz), 6.92 (dd, 1

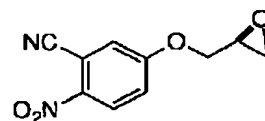
78

H, J=2.7, 9.3Hz)。

【0275】実施例155

【0276】

【化77】

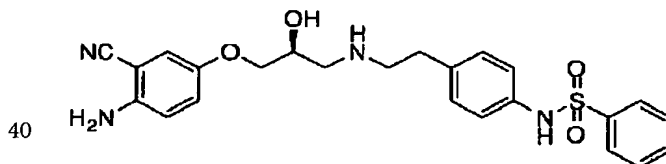


【0277】(S)-2-[(3-シアノ-4-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン
0℃でDMF 5mLに溶解した実施例154からの3-シアノ-4-ニトロフェノール357mg (2.18mmol)の溶液に、油中の60%分散液としての水酸化ナトリウム91.0mg (2.28mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌後、DMF 10mLに溶解した(2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート513mg (1.98mmol)の溶液をカニューレを介して加えた。反応混合物を室温に暖めた後、55℃で一晩加熱した。冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチル中に注ぎ入れた。有機相を水で2回及び飽和塩化ナトリウム水溶液で1回順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、表題化合物287mg (66%)を黄色固体として得た：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.36 (d, 1H, J=2.8Hz), 7.25 (dd, 1H, J=2.8, 9.2Hz), 4.47 (dd, 1H, J=2.3, 11.3Hz), 4.00 (dd, 1H, J=6.2, 11.4Hz), 3.37 (m, 1H), 2.95 (t, 1H, J=4.3Hz), 2.77 (dd, 1H, J=2.6, 4.7Hz)。

【0278】実施例156

【0279】

【化78】

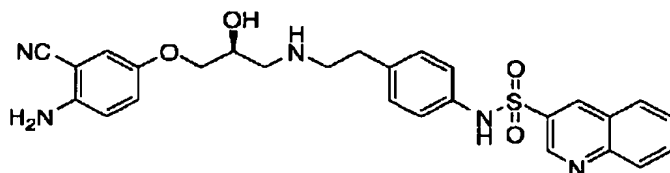


【0280】(S)-N-[4-[2-[[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例155からのエポキシド75mg (0.341mmol)及び実施例6からのアミン122mg (0.443mmol, 1.3当量)の溶液をメタノール中で一夜加熱還流した。混合物を濃縮した。フラッシュクロマ

79

トグラフィー（シリカゲル，5%メタノール：ジクロロメタン）により精製して、アミノアルコール48mg（28%）を得た。これをエタノールに溶解し、10%パラジウム-オン-カーボンを用いて水素雰囲気下で6時間処理した。反応混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，10：1メタノール：ジクロロメタン中の5%水性濃水酸化アンモニウム）により精製して、表題化合物15mgを得た：¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ7.71 *



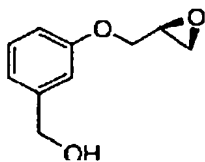
【0283】(S)-N-[4-[2-[3-(4-アミノ-3-シアノフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

実施例156と同様の方法で、実施例155からのエポキシド及びN-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-3-キノリンスルホンアミドから表題化合物を調製した：¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ9.01（d，1H，J=2.3Hz），8.69（d，1H，J=2.3Hz），8.06（d，1H，J=8.5Hz），8.02（d，1H，J=8.5Hz），7.90（m，1H），7.70（m，1H），7.11（d，2H），7.04（d，2H），6.98（dd，1H），6.89（d，1H，J=3.0Hz），6.76（d，1H，J=9.0Hz），3.98（m，1H），3.82（d，2H，J=5.5Hz），2.91-2.71（m，6H）。

【0284】実施例158

【0285】

【化80】



【0286】(S)-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]メチル]オキシラン

実施例1と同様の方法で、3-ヒドロキシベンジルアルコールから表題化合物を調製した：¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ7.26（m，1H），6.94（m，2H），6.82（d，1H），4.65（s，2H），4.22（dd，1H，J=3.2，11.0Hz），3.95（dd，1H，J=5.6，10.7Hz），3.33（m，1H），2.90（t，1H），2.75（m，1H）。

80

*（d，2H，J=7.2Hz），7.53（t，1H，J=7.4Hz），7.44（t，2H，J=7.6Hz），7.07（d，2H，J=8.6Hz），7.01-6.98（m，3H），6.90（d，1H，J=2.8Hz），6.77（d，1H，J=9.0Hz）。

【0281】実施例157

【0282】

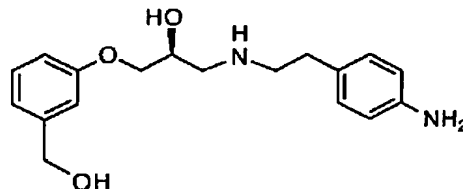
【化79】

※【0287】実施例159

【0288】

【化81】

20



【0289】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]アミン

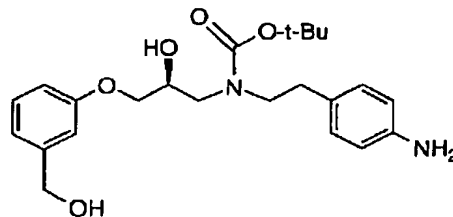
実施例7と同様の方法で、2-(4-アミノフェニル)エチルアミン及び上記実施例158からのエポキシドから表題化合物を調製した：¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ7.22（t，1H），6.98（d，2H，J=4.4Hz），6.96（d，2H），6.81（d，1H），6.67（d，2H，J=4.4Hz），4.56（s，2H），4.08（m，1H），3.92（d，2H，J=5.4Hz），2.90（m，3H），2.71（m，3H）。

【0290】実施例160

【0291】

【化82】

40



【0292】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピルカルバミン酸 1，1-ジメチルエチルエステル

※50 実施例33と同様の方法で、実施例159からのアミン

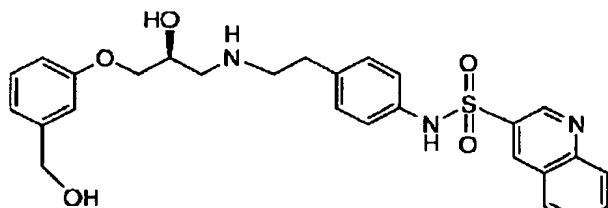
81

及びジ-tert-ブチルジカルボネートから表題化合物を調製した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.21 (t, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.81 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0293】実施例161

【0294】

【化83】



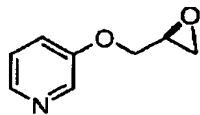
【0295】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド

実施例134と同様の方法で、実施例160からのアミン及び実施例34からの塩化3-キノリンスルホンから表題化合物を調製した。粗製物質をトリフルオロ酢酸で処理して、Boc基を除去した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.01 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.04 (dd, 2H), 7.91 (t, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (q, 4H), 6.91 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (d, 2H, J=6.6Hz), 2.87 (m, 3H), 2.78 (m, 3H)。FAB-MS m/z 508 (M+1)。

【0296】実施例162

【0297】

【化84】



【0298】(S)-2-(3-ピリジルオキシメチル)オキシラン

15℃でDMSO 50mLに溶解した3-ヒドロキシピリジン11.9g (0.125mol)の溶液に、THFに溶解したナトリウムヘキサメチルジシルアジドの1.0M溶液120mL (0.12mol)を加えた。反応混合物を5分間攪拌後、(2S)-グリシジル3-ニトロベンゼンスルホネート25.9g (0.10mol)をひとまとめに加えた。混合物を室温水浴で

82

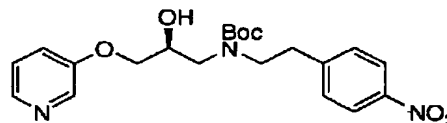
30分冷却した。次いで水250mLを加えて停止し、酢酸エチルで3回抽出した。併合有機性抽出物を水及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水して、粒状木炭で処理し、濾過して濃縮し、橙色油7.7g

(51%)を得て、これをさらに精製せずに用いた。分析サンプルはフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 80%酢酸エチル/ヘキサン)により調製した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.31 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H, J=1.6Hz), 3.95 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (t, 1H, J=3Hz), 2.75 (m, 1H)。

【0299】実施例163

【0300】

【化85】



【0301】(S)-N-[2-[4-(ニトロフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-ピリジニルオキシプロピルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

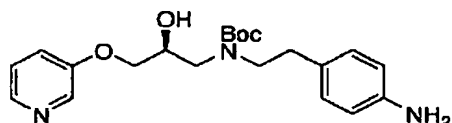
無水メタノール300mLに溶解した実施例162からのエポキシド34.6g (0.224mol)の溶液を、トリエチルアミン38mL (0.275mol)及び塩酸4-ニトロフェニルエチルアミン55.7g (0.275mol)で処理した。溶液を10時間加熱還流し、次いで室温に冷却して濃縮した。その結果生じた混合物をジクロロメタン500mL中に懸濁し、ジ-tert-ブチルジカルボネート115gを3部分(90g、15g、10g)に分けて用いて4時間に亘って処理した。反応混合物を一夜攪拌した。稀薄ブラインを加え、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。併合有機抽出物を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%、75%、100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題化合物38.0gを得た：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, 1H, J=4Hz), 8.12 (dd, 1H, J=2.4Hz), 7.71 (d, 2H, J=8Hz), 7.52 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J=10Hz), 7.00 (d, 2H, J=10Hz), 3.95-4.08 (m, 3H), 2.69-2.90 (m, 6H)。

【0302】実施例164

【0303】

【化86】

83



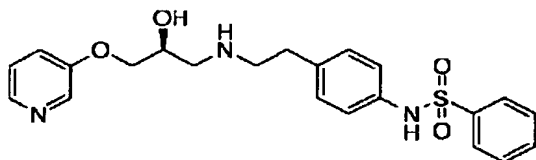
【0304】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]オキシ]-2-ヒドロキシ-3-[(ピリジン-3-イル)オキシ]プロピルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

実施例 163 からのニトロ化合物の 37.8 g (0.09 mol) 部分を酢酸エチル 300 mL に溶解し、20%水酸化パラジウム-オン-カーボン 7.1 g 上で一夜水素添加した。混合物を濾過し、濃縮して表題化合物を得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0305】実施例 165

【0306】

【化 87】



【0307】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

実施例 7 と同様の方法で、実施例 162 からのエポキシド及び N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド (実施例 6) から表題化合物を調製した。シリカゲルの分取薄層クロマトグラフィー (溶離剤 90:10:2 塩化メチレン/メタノール/30%水酸化アンモニウム) により精製して、表題化合物を調製した: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, 1H, J=4 Hz), 8.12 (dd, 1H, J=2.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, J=10 Hz), 7.00 (d, 2H, J=10 Hz), 3.95-4.08 (m, 3H), 2.69- *

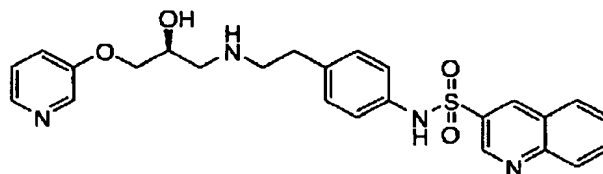
84

* 2.90 (m, 6H)。

【0308】実施例 166

【0309】

【化 88】

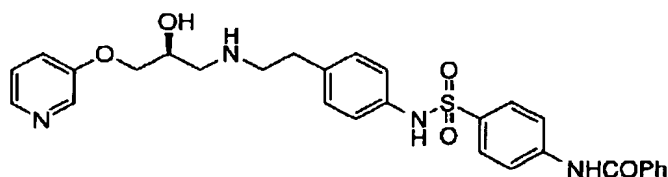


【0310】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-3-キノリンスルホンアミド 塩化メチレン 15 mL に溶解した実施例 164 からのアニリン (1.0 g, 2.60 mmol) 及びピリジン (0.21 mL, 2.60 mmol) の溶液に、実施例 34 からの塩化 3-キノリンスルホン (590 mg, 2.60 mmol) を加えた。桃色溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール 20 mL に溶解し、約 8 mL の 6N HCl を加えた。18 時間加温還流後、冷却した溶液を真空濃縮し、残渣を 10%メタノール性水酸化アンモニウム 10 mL に溶解した。溶媒を真空除去後、残渣をシリカゲルカラムに直接用いた。9:1 CH₂Cl₂:10%メタノール性 NH₄OH で溶離して、表題化合物 0.84 g (1.78 mmol, 収率 68%) を黄色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.75 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.22 (d, 1H, J=2.9 Hz), 8.12 (dd, 1H, J=1.3, 4.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.93 (見かけ t, 1H), 7.72 (見かけ t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J=4.7, 7.5 Hz)。FAB MS m/z 479 (M+1)。

【0311】実施例 167

【0312】

【化 89】



【0313】(S)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(3-ピリジルオキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ベンズアミドベンゼンスルホンアミド

0℃でジクロロメタンに溶解した実施例 164 からの Boc アニリン誘導体 1.00 g (2.58 mmol) 及

※びピリジン 0.25 mL (3.10 mmol, 1.2 当量) の溶液に、ジクロロメタン 25 mL に溶解した塩化 4-ニトロベンゼンスルホン 572 mg (2.58 mmol) をカニューレを介して加えた。反応混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌し、次いで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル) で精製し

※50

て、ニトロベンゼンスルホンアミド 1.22 g (84%) を得た。820 mg 部分を酢酸エチル 15 mL に溶解し、20% 水酸化パラジウム-オン-カーボン上で水素雰囲気中で一夜攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル) で精製して、対応する 4-アミノスルホンアミド 636 mg (80%) を得た。203 mg (0.374 mmol) 部分をジクロロメタン 4 mL に溶解し、ピリジン 36 mg (0.036 mL, 0.45 mmol) 及び塩化ベンゾイル 58 mg (0.048 mL, 0.41 mmol) で処理した。反応混合物を 0℃ で 45 分間攪拌し、次いでトリフルオロ酢酸 4 mL を加えた。30 分後、反応物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ, 10 : 1 メタノール : ジクロロメタン中の 7.5% 濃水酸化アンモニウム水溶液) で精製して、表題化合物 144 mg (70%) を得た: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, 1H, J=2.9 Hz), 8.11 (dd, 1H, J=1.3, 4.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.82 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.69 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.5 *

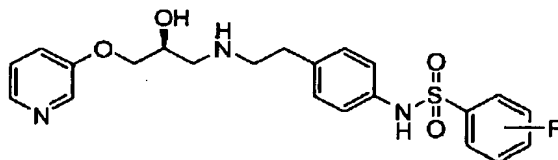
* 8 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.49 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.40 (ddd, 1H, J=1.3, 2.9, 8.5 Hz), 7.34 (dd, 1H, J=4.5, 8.9 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.5 Hz), 4.06-3.95 (m, 3H), 2.86-2.69 (m, 6H)。

【0314】実施例 162~167 に記載の方法に従って、表 5 及び 6 に列挙した化合物を調製した。

10 【0315】表 5

【0316】

【化 90】



【0317】

20 【表 10】

実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
168	4-Br	7.60 (s, 4H)
169	4-I	7.81 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)
170	4-NO ₂	8.27 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz)
171	4-NH ₂	7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)
172	4-NHCOMe	7.65 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 2.10 (s, 3H)
173	4-NHCO ₂ Et	4.16 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)
174	4-NHCO ₂ CHMe ₂	4.08-3.96 (m, 4H), 1.26 (d, 6H, $J = 6.2$ Hz)
175	3-NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	3.63 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.60-1.73 (m, 4H)
176	4-NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	3.63 (s, 3H), 2.77 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.36 (m, 2H), 1.66 (m, 4H)
177	4-プロピル	7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.60 (hex, 2H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)
178	4-OH	7.54 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz)
179	4-OMe	7.64 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 3.80 (s, 3H)

【0318】表6

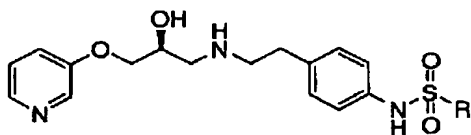
【0319】

【化91】

* 【0320】

【表11】

*

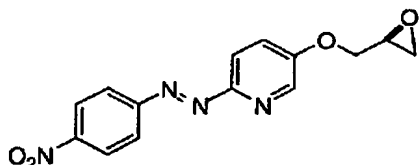


実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
180	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	7.25-7.15 (m, 7H), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 2H)
181	2-メチルチオベンゾチアゾール-5-イル	8.10 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 2.81 (s, 3H)
182	1-アセチルインドリン-5-イル	8.09 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.17 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 2.20 (s, 3H)
183	ベンゾフラン-2-イル	7.62 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 2H)
184	ベンゾチオフェン-2-イル	7.88 (見かけ t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.39 (m, 2H)

【0321】実施例185

【0322】

【化92】



【0323】(S)-2-[[[2-(4-ニトロベンゼンアゾ)-5-ピリジニル]オキシ]メチル]オキシラン

実施例1と同様の方法で、5-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンゼンアゾ)ピリジン (J. A. Moore 及び F. J. Marascia, J. Amer. Chem. Soc., 81, 6049-6056 (1959)) から表題化合物を調製した: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J = 2.5, 11$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J = 6.0, 11$ Hz), 3.41 (m, 1H), 2.96 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J = 2.6, 4.6$ Hz)。

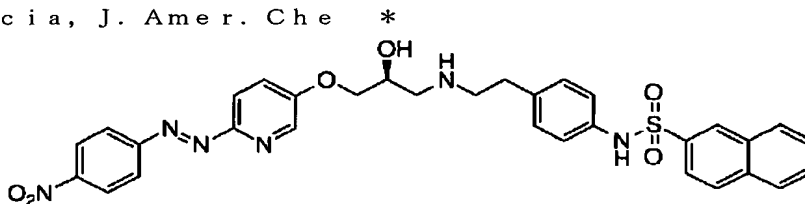
* m. Soc., 81, 6049-6056 (1959)) から表題化合物を調製した: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J = 2.5, 11$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J = 6.0, 11$ Hz), 3.41 (m, 1H), 2.96 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J = 2.6, 4.6$ Hz)。

20 9) から表題化合物を調製した: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J = 2.5, 11$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J = 6.0, 11$ Hz), 3.41 (m, 1H), 2.96 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J = 2.6, 4.6$ Hz)。

30 【0324】実施例186

【0325】

【化93】



【0326】(S)-N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-[[2-(4-ニトロベンゼンアゾ)-5-ピリジニル]オキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

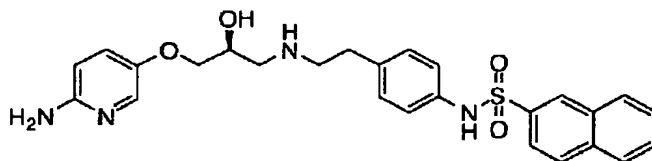
実施例13からのCbzアミンを実施例6に記載されているのと同様に脱保護化した。生じたアミン及び実施例185からのエポキシドから、実施例7と同様の方法で、表題化合物を調製した: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.13 (d, 2. ※50

※H, $J = 9.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 4.16-4.06 (m, 3H), 2.88-2.71 (m, 6H)。FAB MS m/z 627 ($M+1$)。

【0327】実施例187

【0328】

【化94】



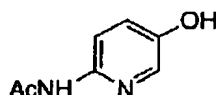
【0329】(S)-N-[4-[2-[[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル) オキシ] -2-ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

酢酸2 mL及びメタノール2 mLに溶解した実施例186からのベンゼンアゾ誘導体31.1 mg (0.0496 mmol)の溶液を、20%水酸化パラジウム-オーカーボン水素雰囲気下で1時間攪拌した。次いでそれを濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 10:1メタノール/ジクロロメタン中の10%濃水酸化アンモニウム)で精製して、表題化合物19.0 mg (78%)を得た: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, $J=1.8, 8.7$ Hz), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H, $J=3.0, 9.0$ Hz), 7.06-7.01 (重複d, 4H), 6.55 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (重複d, 2H), 2.82-2.63 (m, 6H)。FAB MS m/z 493 ($M+1$)。

【0330】実施例188

【0331】

【化95】



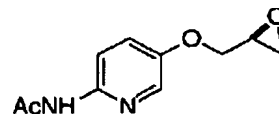
【0332】2-アセトアミド-5-ヒドロキシピリジン

DMSO 10 mL中のJ. Lombardino, J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42の方法により調製した2-アセトアミド-5-メトキシピリジン1.72 g (10.4 mmol)及びシアン化ナトリウム2.54 g (51.8 mmol)の混合物を窒素中で165℃で48時間加熱した。混合物を真空濃縮してDMSOを除去した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 粗製物質をメタノールを入れたカラムに移し、次いでジクロロメタンで希釈して、10:1メタノール/ジクロロメタン中の10%濃水酸化アンモニウム水溶液で溶離した)で精製して、表題化合物0.881 g (56%)を褐色固体として得た: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.81 (重複d, 2H), 7.19 (dd, 1H, $J=2.9, 8.9$ Hz), 2.12 (s, 3H)。

【0333】実施例189

* 【0334】

【化96】



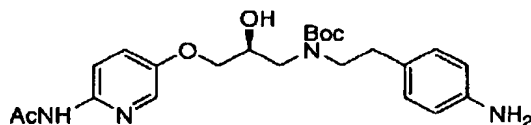
【0335】(S)-2-[[(2-アセトアミドピリジン-5-イル) オキシ] メチル] オキシラン

0℃でDMF 15 mLに溶解した実施例188からの2-アセトアミド-5-ヒドロキシピリジン842 mg (5.53 mmol)の溶液に、油中の60%分散液として水酸化ナトリウム221 mg (5.53 mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌後、(2S)-グリシジル 3-ニトロベンゼンスルホネート1.58 g (6.09 mmol, 1.1当量)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、酢酸エチル400 mL及び飽和塩化ナトリウム水溶液100 mL間に分配した。水性相を酢酸エチル100 mLで洗浄した。併合有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、高真空濃縮してDMFを除去した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 80%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、表題化合物716 mg (62%)を結晶質固体として調製した: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.98 (広s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J=2.9, 11.0$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J=5.8, 11.0$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.90 (t, 1H, $J=4.5$ Hz), 2.74 (dd, 1H, $J=2.6, 4.8$ Hz), 2.16 (s, 3H)。

【0336】実施例190

【0337】

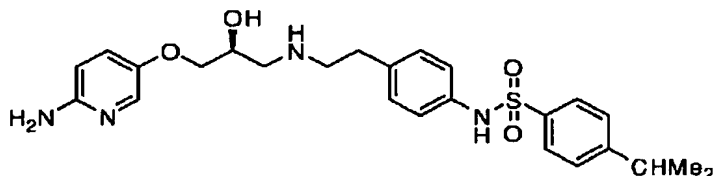
【化97】



【0338】(S)-N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-3-[(2-アセトアミドピリジン-5-イル) オキシ] プロピルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例163及び164と同様の方法で、実施例189からのエポキシドから表題化合物を調製した: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93-8.02 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J=8$ Hz),

6.89-6.98 (m, 2H), 6.66 (d, 2H, $J=10\text{Hz}$), 4.06 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.70 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 2.13 (s, 3H), 1.41 (s, 9 * H)。



【0341】(S)-N-[4-[2-[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン45mLに溶解した実施例190からのBoc-保護化アニリン(1.16g, 2.6mmol)及びピリジン(300μL, 3.64mmol, 1.4当量)の溶液に、塩化4-イソプロピルベンゼンスルホン(577mg, 2.6mmol)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。桃色溶液をブライン(20mL)中に注ぎ入れ、有機物を塩化メチレンで抽出した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液、水及びブラインで洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウム上で脱水した。溶液を濾過し、真空濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)で精製して、対応するN-アセチル誘導体1.54g(94.5%)を得た：¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.94-8.00 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=10\text{Hz}$), 6.98-7.08 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 2.13 (s, 3H), 1.38 (d, 9H), 1.20 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$)。

【0342】メタノール30mLに溶解したN-アセチル誘導体(1.54g, 2.46mmol)の溶液を2 ※

* H)。

【0339】実施例191

【0340】

【化98】

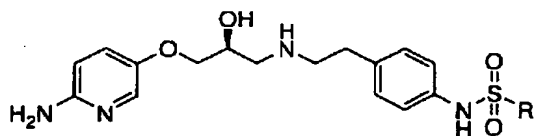
※N-塩酸20mLとともに90℃で20時間還流した。溶媒を真空下で抜き取り、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 90:10:1塩化メチレン:メタノール:30%水酸化アンモニウム)で精製して、表題化合物970mg(83%)を得た：¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.32 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (dd, 1H, $J=2, 10\text{Hz}$), 7.08 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 6.56 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 3.98 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 2H), 2.92 (hept, 1H, $J=8\text{Hz}$), 2.65-2.86 (m, 6H), 1.21 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$)。FABMS m/z 485 (M+1)。

【0343】実施例185~191に記載の方法に従って、表7に列挙した化合物を調製した。

【0344】表7

30 【0345】

【化99】



【0346】

【表12】

実施例	R	特徴的 ^1H NMR (CD_3OD) データ
192	4-ブロモフェニル	7.61 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz)
193	4-ヨードフェニル	7.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)
194	3,4-ジクロロフェニル	7.61-7.58 (m, 3H)
195	4-メトキシフェニル	7.64 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 3.80 (s, 3H)
196	4-アミノフェニル	7.38 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz)
197	4-フェニルフェニル	7.78 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.43 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz)
198	4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	7.26-7.14 (m, 8H), 3.27 (m, 2H), 3.03 (m, 2H)

【0347】

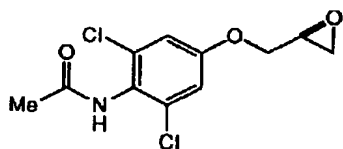
【表13】

199	ナフト-1-イル	8.72 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.67 (dt, 1H, J = 1.5, 8.6 Hz), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, J = 7.8 Hz)
200	6-メトキシナフト-2-イル	8.20 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 1.1, 8.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)
201	キノリン-3-イル	9.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.74 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.06 (m, 2H), 7.95 (見かけ dt, 1H), 7.73 (見かけ t, 1H)
202	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	7.77 (dd, 1H, J = 10.5, 3.5 Hz), 7.3 (dd, 1H, J = 9.5, 2 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.03 (s, 2H)
203	1,4-ベンゾジオキサン-6-イル	7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.25 (m, 5H)
204	2-メチルチオベンゾチアゾール-5-イル	8.09 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.73 (s, 3H)
205	ベンゾチオフエン-2-イル	7.83 (t, 2H, J = 7.2), 7.71 (s, 1H), 7.40 (m, 2H)
206	1,2-ベンズイソキサゾール-5-イル	7.82-7.78 (m, 3H)

【0348】実施例207

【0349】

【化100】



【0350】(S)-2-[(4-アセトアミド-3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル]オキシラン

T. Cohenら, J. Org. Chem., 42, 2053-2058 (1977)の方法に従って4-アセトアミド-3, 5-ジクロロベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレートに対応するフェノールに変換した。

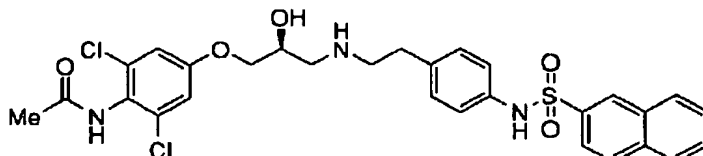
即ち、硝酸銅(II) 22g (94mmol)を水100mLに溶解し、4-アセトアミド-3, 5-ジクロロベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート300m *

* g (0.94mmol)を加えた。酸化銅(I) (405mg, 2.8mmol)を加えた。混合物を35分間攪拌後、Celiteを通して濾過し、1N硫酸水素ナトリウム水溶液で希釈して、ジクロロメタンで4回及び酢酸エチルで8回抽出した。併合有機相を硫酸マグネシウム上で脱水し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、4-アセトアミド-3, 5-ジクロロフェノール72mg (35%)を得た。この化合物を、実施例1と同様の方法で表題化合物に変換した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.97 (s, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H)。

【0351】実施例208

【0352】

【化101】



【0353】 (S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-アセトアミド-3, 5-ジクロロフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド

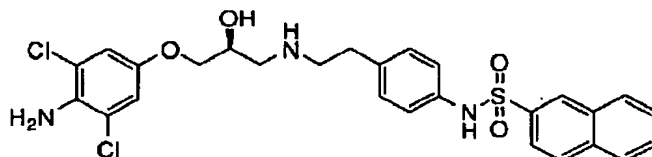
実施例 13 からの Cbz アミンを実施例 6 に記載されていると同様に脱保護化した。その結果生じたアミン及び実施例 207 からのエポキシドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を調製した： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, 1H, J =

* 1. 7 Hz), 7. 95-7. 90 (m, 3H), 7. 72 (dd, 1H, J=1. 9, 8. 7 Hz), 7. 63-7. 57 (m, 2H), 7. 09-7. 02 (m, 6H), 4. 02 (m, 1H), 3. 97-3. 88 (重複dd, 2H), 2. 89-2. 72 (m, 6H), 2. 15 (s, 3H)。

【0354】 实施例209

【0355】

【化 1 0 2】



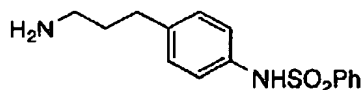
【0356】 (S) -N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェノキシ) プロピル] アミノ] エチル] フェニル]-2-ナフトレンスルホンアミド

メタノール5 mL及び2 N塩酸水溶液0.24 mLに溶解した実施例208からのアセトアミド28 mg (0.016 mmol)の溶液を、3日間加熱還流した。次いでそれを冷却し、濃縮した。HPLC (ODS-3, 1:1 メタノール:0.1%水性トリフルオロ酢酸)により精製して、表題化合物6.7 mg (13%)をそのビストリフルオロ酢酸塩として得た: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.96–7.90 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H, $J=1.9, 8.7$ Hz), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.11 (s, 4H), 6.89 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H, $J=5.0, 9.9$ Hz), 3.85 (dd, 1H, $J=5.3, 9.9$ Hz), 3.23–3.11 (m, 4H), 2.90–2.86 (m, 2H)。

【0357】 实施例210

【0358】

【化 1 0 3】



【0359】N-[4-(3-アミノプロピル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

ドライDMSO中の臭化4-ニトロフェニル0.5 g
(2.17 mmol) 及びシアン化ナトリウム0.13 ※50

※ 4 g (2.71 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。その結果生じた反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、塩化メチレンで2回抽出した。併合有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮した。生成物質をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/85% ヘキサン) で単離して、4-ニトロフェネチルニトリル 0.32 g (84%) を得た。

【0360】メタノール中のニトロ化合物の0.3g (1.7mmol) 部分を、10%Pd/C 300mgの存在下で水素吸収が終了するまで水素添加した。反応混合物を濾過し、濾液から溶媒を蒸発させた。その結果生じたアミン (¹H NMRによると汚染なし) を精製せずに直接次の工程に用いた。

【0361】室温で塩化メチレン（10 mL）に溶解した生じたアミン 0.23 g（1.57 mmol）の攪拌溶液に、塩化ベンゼンスルホン 0.417 g（2.35 mmol）を、次いでピリジン 0.25 g（3.14 mmol）を加えた。6 時間後、反応混合物を濃縮し、シリカ（2%メタノール/98%塩化メチレン）上で精製して、スルホンアミドニトリル 0.32 g を得た。

【0362】メタノール（10 mL）中のスルホンアミドニトリル0.318 g（1.1 mmol）及び塩化コバルト（II）六水和物0.53 g（2.22 mmol）の攪拌混合物に、ホウ水素化ナトリウム0.42 g（11 mmol）を室温で少しずつ加えた（発熱性）。生じた反応混合物（黒色）を室温で5時間攪拌し、溶液が透明になるまで3 N塩酸を加えて酸性にした。反応混合物を濃縮し、シリカ（5%メタノール／95%塩化メチレン）上で精製して、アミン0.2 gを得た。¹H

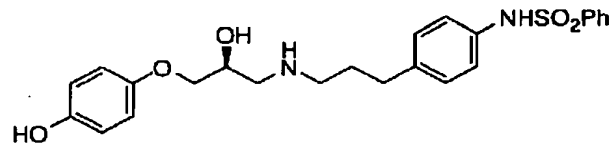
101

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.06-7.00 (AA', BB', 4H)。

【0363】実施例211

【0364】

【化104】

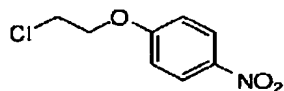


【0365】(S)-N-[4-[3-[[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]プロピル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
実施例7及び12に記載の方法により、実施例210からのアミン及び実施例2からのエポキシドから表題化合物を調製した。

【0366】実施例212

【0367】

【化105】



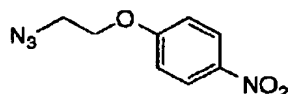
【0368】

4-ニトロフェニル 2-クロロエチルエーテル
メチルエチルケトン60mLに溶解したナトリウム4-ニトロフェノキシド1.611g (10mmol)、1-ブromo-2-クロロエタン2.15g (1.25mL, 15.0mmol)及び炭酸カリウム4.15g (30.0mmol)の溶液を窒素雰囲気下で油浴中で一夜還流した。反応物を冷却し、固体を濾し取った。濾液を真空蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶離液2:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表題化合物1.35g (67%)を得た: ¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 2H, J=9Hz), 6.95 (d, 2H, J=9Hz), 4.29 (t, 2H, J=6Hz), 3.82 (t, 2H, J=6Hz)。

【0369】実施例213

【0370】

【化106】



【0371】

4-ニトロフェニル 2-アジドエチルエーテル
DMF 3mLに溶解した4-ニトロ 2-クロロエチルエーテル(実施例212) 1.12g (5.55mmol)及びアジ化リチウム(544mg, 11.1mmol)の溶液を60℃で窒素雰囲気下で油浴中で一夜加熱

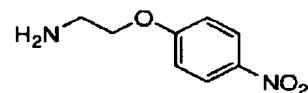
102

した。反応物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で脱水して、濃縮し、1.12g (97%)の生成物質を得た: ¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 2H, J=9Hz), 6.96 (d, 2H, J=9Hz), 4.21 (t, 2H, J=5Hz), 3.63 (t, 2H, J=5Hz)。

【0372】実施例214

【0373】

10 【化107】



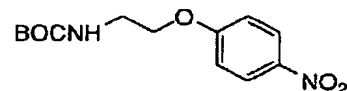
【0374】

4-ニトロフェニル 2-アミノエチルエーテル
THF/水(9:1)10mLに溶解した実施例213からの4-ニトロ2-アミノエチルエーテル(610mg, 2.93mmol)の溶液を、周囲温度でトリフェニルホスフィン(768mg, 3.0mmol)で処理した。3時間攪拌後、溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液1:9メタノール/塩化メチレン)で精製して、表題化合物480mg (95%)を得た: ¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, 2H, J=9Hz), 6.96 (d, 2H, J=9Hz), 4.13 (t, 2H, J=5.5Hz), 3.27 (t, 2H, J=5.5Hz)。

【0375】実施例215

【0376】

30 【化108】

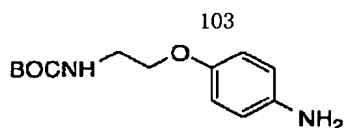


【0377】2-(4-ニトロフェノキシ)エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル
塩化メチレン20mLに溶解した実施例214からのアミン480mg (2.79mmol)の溶液を、ジ-tert-ブチルジカルボネート610mg (2.80mmol)で処理した。室温で40分間攪拌後、反応混合物を濃縮し、生じた黄色固体をさらに精製せずに次工程に用いた: ¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, 2H, J=9Hz), 6.90 (d, 2H, J=9Hz), 4.94 (広s, 1H, N-H), 4.05 (広t, 2H, J=5.0Hz), 3.50 (q, 2H, J=5.0Hz)。

【0378】実施例216

【0379】

【化109】

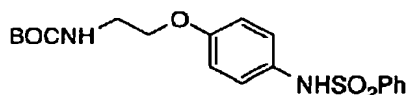


【0380】2-(4-アミノフェノキシ)エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル
メタノール20mLに溶解した実施例215からのニトロ化合物775mg (2.75mmol)の溶液を10%パラジウム-オン-カーボン(150mg)を用いて、室温で4時間バルーンを介して水素導入した。Celiteを通して触媒を濾し取り、濾液を真空濃縮して、表題化合物690mgを得た：¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 6.69 (d, 2H, J=8Hz), 6.58 (d, 2H, J=8Hz), 4.94 (広s, 1H, N-H), 3.89 (広t, 2H, J=5.0Hz), 3.40 (q, 2H, J=5.0Hz), 1.40 (s, 9H)。

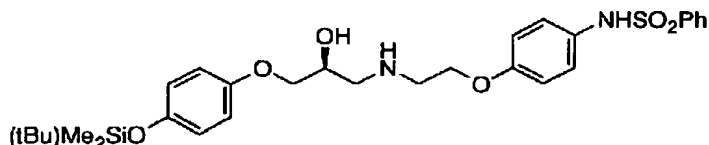
【0381】実施例217

【0382】

【化110】



【0383】N-[4-[2-[[(1, 1-ジメチル *



【0386】(S)-N-[4-[2-[[(2-ヒドロキシ-3-[4-[[[(1, 1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]フェノキシ]プロピル]アミノ]エチルオキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
塩化メチレン2mLに溶解した実施例217からのt-BOCアミン248mg (0.632mmol)の溶液をトリフルオロ酢酸1mLで0.5時間処理し、反応混合物を真空濃縮して、その結果アミン(256mg, 100%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。ドライメタノール5mLに溶解したこのアミンの溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(90mg, 0.70mmol)を、次いで実施例2からのエポキシド(70mg, 0.25mmol, 0.4当量)を加えた。反応物を窒素雰囲気下で油浴中で一夜加熱還流し、次いで室温に冷却して、濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィー(溶離液12:88メタノール/塩化メチレン)で精製して、所望の物質110mg(77%)を白色固体として得た：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, 2H, J=8, 1Hz), 7.39 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.7Hz), 6.89 (d, 2H, J=9Hz), 6.70 (s, 4H), 6.69 (d, ※50

*エトキシ]カルボニル]アミノ]エトキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアミド

塩化メチレン10mLに溶解した実施例216からのt-BOCアミン314mg (1.246mmol)の溶液に、ピリジン(147mg, 1.869mmol)を、次いで塩化ベンゼンスルホン(242mg, 1.370mmol, 1.1当量)を室温に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、水及びクロロホルム間に分配した。有機層を分離し、1N塩酸、水及びブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で脱水した。溶液を濾過し、濃縮して、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液2:1ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、248mg(51%)の生成物質を得た：¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H, J=8Hz), 7.67 (d, 2H, J=8Hz), 6.92 (d, 2H, J=9Hz), 6.72 (s, 1H, N-H), 6.70 (d, 2H, J=9Hz), 4.90 (広s, 1H, N-H), 3.89 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.40 (q, 2H, J=5.0Hz), 1.40 (s, 9H)。

【0384】実施例218

【0385】

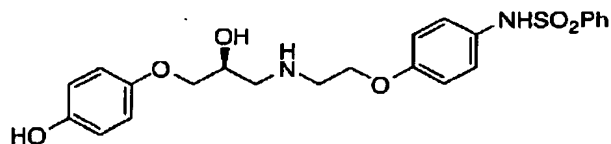
【化111】

※2H, J=9Hz), 4.20 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

【0387】実施例219

【0388】

【化112】



【0389】(S)-N-[4-[2-[[(2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]ベンゼンスルホンアミド
実施例12と同様の方法で、実施例218からのシリルエーテルから表題化合物を調製した：¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, 2H, J=8Hz), 7.53 (t, 1H, J=8Hz), 7.43 (t, 2H, J=8Hz), 7.0 (d, 2H, J=9Hz), 6.86 (d, 2H, J=9Hz), 6.79 (d, 2H, J=9Hz), 6.69 (d, 2H, J

= 9 H z) , 4. 2 1 (m, 1 H) , 3. 9 2 (m, 2 H) , 3. 5 0 (m, 2 H) , 3. 4 0-3. 2 0

* (m, 4 H) ; E I -MS : C₂₃H₂₆N₂O₆S に関し
て算出 4 5 8 ; 実測値 4 5 9 (M+1) 。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/38	9454-4C		
	31/40	9454-4C		
	31/415	9454-4C		
	31/42	9454-4C		
	31/425	9454-4C		
	31/44	9454-4C		
	31/47	9454-4C		
	31/505	9454-4C		
	31/63	9454-4C		
	31/635	9454-4C		
C 0 7 C	311/02	7419-4H		
	311/10	7419-4H		
	311/13	7419-4H		
C 0 7 D	209/02	9284-4C		
	213/65			
	213/71			
	213/73			
	213/75			
	215/36			
	233/54			
	239/34	8615-4C		
	261/20			
	277/64			
	285/10			
	307/78			
	333/34			
	333/54			
	333/62			
	409/04	2 1 3		

(72) 発明者 ロバート・ジェイ・マスピンク
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07310、ジャージー・シティ、リバー・ド
ライブ・サウス・45、アパートメント・ナ
ンバー・1908

(72) 発明者 ヒュン・オー・オク
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
08820、エディソン、ローラ・アベニユ
ー・48

※ (72) 発明者 エマ・アール・パーミー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07030、ホボカン、フオース・ストリー
ト・406、アパートメント・1

(72) 発明者 アン・イー・ウィーバー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07076、スコッチ・プレインズ、ダンカ
ン・ドライブ・1974

※